

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/82877 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04838

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. April 2001 (30.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 21 468.1 4. Mai 2000 (04.05.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KOCK, Michael**
[DE/DE]; Lillengasse 80, 67105 Schifferstadt (DE).
LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusserstr. 15, 69115
Heidelberg (DE). **JENTZSCH, Axel** [DE/DE]; Uhland-
strasse 38, 68167 Mannheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF PARP INHIBITORS IN COSMETIC PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PARP-INHIBITOREN IN KOSMETISCHEN ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of PARP inhibitors in cosmetic preparations, especially in after-sun lotions. The invention further relates to cosmetic preparations that contain a PARP inhibitor and a UV absorber.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von PARP-Inhibitoren in kosmetischen Zubereitungen, insbesondere Verwendung in After-Sun Cremes. Ausserdem betrifft die Erfindung kosmetische Zubereitungen, die einen PARP-Inhibitor und einen UV-Absorber enthalten.



WO 01/82877 A2

Verwendung von PARP-Inhibitoren in kosmetischen Zubereitungen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von PARP-Inhibitoren in kosmetischen Zubereitungen, insbesondere Verwendung in After-Sun Cremes. Außerdem betrifft die Erfindung kosmetische Zubereitungen, die einen PARP-Inhibitor und einen

10 UV-Absorber enthalten.

Die menschliche Haut unterliegt gewissen Alterungsprozessen, die teilweise auf intrinsische Prozesse (chronoaging) und teilweise auf exogene Faktoren (environmental, z.B. photoaging)

15 zurückzuführen sind. Zusätzlich treten vorübergehende oder auch andauernde Veränderungen des Hautbildes auf, wie Akne, fettige oder trockene Haut, Keratosen, Rosaceae, lichtempfindliche, entzündliche, erythematöse, allergische oder autoimmunreaktive Reaktionen wie Dermatosen, Photodermatosen und andere, deren

20 genaue Ursachen sowie Faktoren, die sie beeinflussen, häufig nur unvollständig verstanden sind.

Zu den exogenen Faktoren zählen insbesondere das Sonnenlicht oder künstliche Strahlungsquellen mit vergleichbarem Spektrum,

25 sowie Verbindungen, die durch die Strahlung entstehen können, wie undefinierte reaktive Photoprodukte, die auch radikalisch oder ionisch sein können. Zu diesen Faktoren zählen aber auch schädliche oder reaktive Verbindungen wie Ozon, freie Radikale, beispielsweise das Hydroxylradikal, Singulett-Sauerstoff und andere

30 reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffverbindungen, Zigarettenrauch, natürliche und synthetische Toxine, und andere, die die natürliche Physiologie oder Morphologie der Haut stören. Durch den Einfluß dieser Faktoren kommt es unter anderem zu direkten Schäden an der DNA der Hautzellen sowie den Kollagen-, Elastin-

35 oder Glycosaminoglycanmolekülen der extrazellulären Matrix, die für die Festigkeit der Haut verantwortlich sind. Darüberhinaus werden Signaltransduktionsketten beeinflusst, an deren Ende die Aktivierung matrixabbauender Enzyme steht. Wichtige Vertreter dieser Enzyme sind die Matrixmetalloproteinasen (MMPs, z.B.

40 Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine), deren Aktivität zusätzlich durch TIMPs (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases) reguliert werden.

Weiter kommt es durch die schädlichen Einflüsse zu Schäden an den

45 Zellen der Haut selbst. Als Folge hiervon ist beispielsweise die Regenerationsfähigkeit der Haut verringert.

2

Als weitere Folge kann es zu entzündlichen Reaktionen kommen, unter anderem werden immunregulatorische Verbindungen, wie Interleukine, Prostaglandine und Histamine ausgeschüttet. Dadurch werden unter anderem immunkompetente Zellen angelockt und die
5 entzündliche Reaktion verstärkt.

Die Folgen der Alterung sind Verdünnung der Haut, schwächere Verzahnung von Epidermis und Dermis, Reduktion der Zellzahl sowie der versorgenden Blutgefäße. Durch die Alterungsprozesse kommt
10 es zur Ausbildung von feinen Linien und Falten, die Haut wird ledrig, gelblich und herabhängend, es treten Pigmentstörungen auf.

Kosmetische oder dermatologische Pflegeprodukte mit Eigenschaften, die den beschriebenen oder vergleichbaren Prozessen entgegenwirken oder deren schädliche Folgen mindern oder rückgängig machen, zeichnen sich häufig durch spezifische Eigenschaften aus; unter anderem sind sie radikalfangend, antioxidativ, entzündungshemmend oder feuchthaltend wirksam; sie ver-
20 hindern oder reduzieren die Aktivität der matrixabbauenden Enzyme oder regulieren die Neusynthese von Kollagen, Elastin oder Proteoglycanen. Darüber hinaus sind aber noch zahlreiche andere Wirkmechanismen denkbar.

25 Die hautschädigenden Wirkungen des Sonnenlichtes werden vor allem durch ultraviolettes Licht (UV-Licht) ausgelöst. Dieses wird in unterschiedliche Kategorien eingeteilt: UVA (320 to 400 nm), UVB (290 to 320 nm) und UVC (10 to 290 nm). Lediglich UVA und UVB erreichen die Erdoberfläche. Der ultraviolette Strahlungsanteil
30 im Sonnenlicht ist in der Lage, sowohl physiologische als auch pathologische Effekte in der Haut hervorzurufen. Trotz der positiven Bedeutung des UV-Lichtes für z.B. die Vitamin D Homeostase in der Haut, gibt es zahlreiche Hinweise auf mannigfaltige schädigende Wirkungen von UV-Licht. Die Effekte der
35 UV-Bestrahlung können in akute und chronische unterteilt werden. Akute Effekte sind z.B. der Sonnenbrand, chronische schließen z.B. bestimmte Formen des Hautkrebses ein.

Der zunehmende Verlust der UV-absorbierenden Ozonschicht führte
40 bereits zu einem Ansteigen der Hautkrebsrate, deren Anstieg vermutlich weiter andauern wird. 1978 gab es bereits mehr als 500000 neue Fälle an Hautkrebs in den USA. Die Tendenz ist weiter steigend. Ein starker Sonnenbrand verdoppelt bereits das Risiko, ein malignes Melanom zu bekommen.

3

Die Hälfte aller neuen Krebsfälle sind Fälle von Hautkrebs. In den USA werden jedes Jahr ca. 1.3 Millionen neue Fälle diagnostiziert. 80 % davon sind Basalzellkarzinome meist in sonnenexponierten Hautregionen (z.B. Nacken), 16 % sind squamöse Karzinome (hochdifferenziertes, meist verhornendes Plattenepithelkarzinom; schuppenreicher Hautkrebs) und 4 % sind Melanome. Im Jahr 2000 wird es ca. 47700 neue Fälle von Melanomen in den USA geben. Im Jahr 2000 werden 7700 an einem Melanom in den USA sterben. Zwischen 1980 und 2000 hat sich diese Rate mehr als verdreifacht.

Es ist bekannt, daß Sonnenlichtexposition zu einer Vielzahl unerwünschter Effekte in der Haut führt: Erytheme, Photosensibilisierung und immunologische Veränderungen sind Beispiele für vorwiegend akute Reaktionen, während Photo-Alterung und Carcinogenese Langzeiteffekte darstellen. Die Prozesse der Photoalterung verlaufen dabei qualitativ und quantitativ unabhängig von der intrinsischen Hautalterung. Weiterhin ist bekannt, daß nach Bestrahlung der Haut matrixabbauende Enzyme, wie Collagenasen oder Stromelysine, induziert werden und daß diese Induktion durch niedermolekulare Verbindungen, wie z.B. Retinsäuren, verringert werden kann. Ein weiterer Effekt der UV-Strahlung ist die das Auftreten von Sonnenbrandzellen in der Haut. Dabei handelt es sich um spezielle, "dyskeratotische" Keratinozyten, die im weiteren Verlauf möglicherweise apoptotisch werden und in den oberflächigen Schichten der Epidermis lokalisiert sind. Die Entstehungsmechanismus dieser Zellen ist noch grösstenteils unklar. Eine durch UV-Strahlung oder dadurch induzierter Prozesse hervorgerufene, massive Zellschädigung führt aber auch zu nicht-apoptotischem Zelltod. Diese nekrotischen Prozesse induzieren oder verstärken wiederum die inflammatorische Reaktion, in deren Folge es unter anderem zu einer Verstärkung der bereits beschriebenen schädlichen oxidativen Prozesse kommt. Der Einsatz von Verbindungen, die diese Prozesse positiv beeinflussen wäre daher äußerst vorteilhaft und ganz im Sinne einer kosmetischen oder auch dermatologischen Anwendung.

Sonnenbrand ist ein UV-induziertes Erythem der Haut, bedingt durch Vasodilatation dermalen Gefässe. Dies wird durch Cyclooxygenase- und Lipxygenaseprodukte der Arachidonsäure mediert. Auch die Produktion und Freisetzung Prostaglandinen ist mit einem UVB Erythem assoziiert und entwickelt sich in den ersten 6 bis 12 h nach UV-Exposition. Der Effekt kann durch topische Applikation von NSAIDs (NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, z.B. Indomethacin) verhindert werden. Diese anti-inflammatorischen Medikamente haben jedoch keine Wirkung auf das verzögerte, späte Erythem, dass verzögert 24 h nach Exposition in

4

Erscheinung tritt. Dieses wird durch Lipooxygenaseprodukte moduliert. Selektive Inhibitoren des Cyclooxygenase- und Lipooxygenasewege mögen einen Nutzen in Prävention und Therapie des Sonnenbranderythems haben.

5

- Die Haut ist ein bedeutendes Organ immunologischer Aktivität. Das Immunsystem kann durch die Wechselwirkung mit UV Licht beeinflusst werden. UV-Licht beeinflusst z.B. die Langerhansschen Zellen und verändert ihre immunologische Funktion. Selbst geringe
- 10 Dosen an UVB Licht reduzieren die Fähigkeit der Langerhansschen Zellen, Antigene zu präsentieren. UV-Licht blockiert den normalen Effektorweg und erzeugt eine fehlgesteuerte Immunantwort durch die Aktivierung von T-Suppressorzellen. Der Mechanismus dieser Photoimmunsuppression ist noch größtenteils unklar. Die Frei-
- 15 setzung löslicher Immunsystemregulatoren aus zerstörten Keratinozyten wird diskutiert. Die Photoimmunsuppression scheint eine bedeutende Rolle beim Entstehen von Hautkrebs zu haben. Tierexperimente haben gezeigt, dass implantierte, UV-induzierte Tumoren in nicht-UV-exponierten Tieren abgestossen werden können.
- 20 In UV-exponierten Tieren wird der Tumor jedoch nicht abgestossen. Die Immunsuppression ist demnach ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung und Entwicklung von Hautkrebs (Fisher and Kripke (1990) Science 216, 1133-1134.).
- 25 Schutzmaßnahme gegen die Wirkungen der UV-Bestrahlung sind v.a. Kleidung und Sonnencremes mit UV-absorbierenden Substanzen. Zunehmendes Interesse besteht z.B. auch an Retinoiden, die die Effekte einer chronischen UV-Exposition der Haut stoppen oder sogar revertieren können. Diese Prinzipien sind jedoch umstritten.
- 30 Neben dem Hautkrebs sind zahlreiche degenerative Hautveränderungen (Faltenbildung etc.) durch chronische UV-Bestrahlung bedingt und machen einen wesentlichen Bestandteil der Hautalterung aus. UV-Licht kann gravierende morphologische Änderungen
- 35 in allen Teilen der Haut (mit Ausnahme vielleicht der subkutanen Schichten) erzeugen (Hauterschlaftung, Faltenbildung, Lederhaut, fleckige (De-)Pigmentierung). Änderungen betreffen das aberrante Gewebe, Änderungen der Keratinozyten und Melanozyten und funktionale Veränderungen der Langerhanssche Zellen. Eine
- 40 sonnenexponierte Epidermis kann eine verdoppelte Dicke im Vergleich zu einer sonnengeschützten Haut haben und weist ferner deutliche Zeichen von Disorganisation auf (Hyperkeratosis, Parakeratosis und Acanthosis).
- 45 Neben einer allgemeinen Empfindlichkeit der Haut gegen UV-Bestrahlung, kann es ferner zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber Sonnen- und/oder UV-Licht kommen. Diese kann durch

5

- genetische oder erworbene Erkrankungen, genetische Veranlagung, bestimmte Medikamente, altersbedingte Faktoren etc. bedingt sein. Ererblich bedingte Sensitivität gegen Sonnenbestrahlung liegt z.B. bei Xeroderma Pigmentosum, Blooms Syndrom, Rothmund-Thomson
- 5 Syndrom, Porphyrrias, Phenylketonurie, dysplastisches Nevussyndrom, Basalzellen Nevussyndrom. Zu den eher erworbene Licht Sensitivitäten zählen z.B. persistierende Lichtreaktion, aktinisches Retikuloid (auch Aktinoretikuloose oder aktinisch-retikuläre Hyperplasie), polymorphe Lichtdermatose (polymorphic
- 10 light eruption, PMLE), solare Urtikaria, aktinischer Prurigo, Lupus Erythematosus, Hidroa vacciniiformia, Hidroa aestivalia, Darier'sche Krankheit und disseminierte oberflächige aktinische Parakeratose. Eine Photosensibilisierung mit unbekannten Mechanismus liegt z.B. beim Lupus Erythomatosus oder der
- 15 polymorphe Lichtdermatose (PMLE) vor.

- Verschiedene Therapieformen sind erprobt worden, um den Auswirkungen einer chronischen Lichtschädigung der Haut (Faltenbildung, Runzeln, unregelmäßige Pigmentierung etc.) entgegenzuwirken.
- 20 Diese Therapien schliessen chemische Peelings, die topische Applikation von 5-Fluorouracil, alpha-Hydroxysäuren und all-trans Retinsäure ein. Obgleich die angeblich positiven Wirkungen dieser Therapien breites Aufsehen erregt haben, sind die bislang vorliegenden Daten unzureichend, um eine anhaltende Verbesserung,
- 25 eine Reversibilität der Hautschädigung oder eine Erhaltung der normalen Hautfunktionen statistisch signifikant zu belegen. Zudem gibt es keine Langzeitdaten zu diesen Substanzen und ihren positiven, negativen oder toxischen Wirkungen.
- 30 Sowohl die Photoimmunsuppression als auch das mit ihr verbundene Entstehen von Hautkrebs konnte in einer Tierstudie an Mäusen unter Verwendung von Nikotinamid verhindert werden. Die positive Wirkung von Nikotinamid gegen die Auswirkungen einer intensiven UV-Bestrahlung der Haut sind bekannt. In einer Studie wurde die
- 35 Wirkung von Nikotinamid in Kombination mit intensiver Sonnenbestrahlung zur Behandlung der chronischen polymorphen Lichtdermatose untersucht (Neumann et al., (1986) British J. of Dermatology 115:77-80). Hierbei stellte sich heraus, dass eine Vorbehandlung mit hohen oral applizierten Dosen an Nikotinamid
- 40 (1g dreimal täglich über zwei Wochen beginnend zwei Tage vor der Sonnenbestrahlung) die Hautschädigungen (Läsionen) signifikant reduzieren kann. Ferner konnte durch eine zweiwöchige Vorbehandlung von Mäusen mit Nikotinamid die Photoimmunsuppression und ebenso die Photokarzinogenese verhindert werden (Gensler
- 45 (1997) Nutrition and Cancer 29(2), 157-162). Nikotinamid ist ein schwacher PARP Inhibitor ($IC_{50} = 210 \mu M$; Banasik et al., (1992) J. of Biological Chemistry 267:1569). Ein anderer PARP Inhibitor,

6

3-Aminobenzamid ($IC_{50}=33\mu M$, Banasik et al., (1992) J. of Biological Chemistry 267:1569) vermag Hühnchen Epithelzellen nach einer hochdosierten UV-Bestrahlung zu retten. Auch hier wurde die Verbindung 24-48 Stunden vor der Bestrahlung in hohen Konzentrationen (15mM) zu den Zellen gegeben (Baich et al. (1997) Pigmented Cell Res 10:391).

Beatrix-Farkas und Szekeres zeigten, dass eine Vorbehandlung von Mäusehaut mit O-(3-Piperidino-2-hydroxy-1-propyl)-nicotinsäure-amidoximdihydrochlorid und nachfolgender, akuter UV-Bestrahlung mit 2-facher MED, klinische und histologische Anzeichen eines Sonnenbrands verhindert (2nd European Congress of Pharmacology; Budapest, Ungarn, 3.-7. Juli 1999). Die Autoren vermuteten, dass die beschriebene protektive Wirkung auf einer Herunterregulation der übermässigen Aktivierung des Enzyms Poly-(ADP-Ribose)-polymerase (PARP) beruhe. PARP katalysiert die Bindung von ADP-Ribose an DNA-assoziierte Kernproteine, z.B. Histone, unter Bildung von poly-(ADP-Ribose)-Ketten. Hierbei wird ATP und NAD verbraucht. Kommt es bei starker Schädigung der DNA, z.B. nach massiver Radikalbildung oder UV-Einstrahlung, zu einer Überaktivierung von PARP, wird zuviel Energie (ATP/NAD) verbraucht, was zum Tod der Zelle führt. Die Verbindung ist ein schwacher PARP Inhibitor, der das Enzym direkt erst in hohen Konzentrationen inhibiert ($IC_{50}=20mg/ml$; WO200007580-A2)

25

Nicht klar war bislang, ob

a) die festgestellten Wirkung der oben beschriebenen Verbindungen über eine PARP Inhibition oder über andere Mechanismen mediiert sind. Alle Verbindungen sind sehr schwache PARP Inhibitoren ($IC_{50}>10\mu M$) und andere Mechanismen sind vor allem bei Nikotinamid und Nikotinamidderivaten (die ggf. nach Metabolisierung Nikotinamid freisetzen können) denkbar. Ferner kann aufgrund der Vorbehandlung ein direkter UV absorbierender Effekt nicht ausgeschlossen werden und wird von Gensler (Gensler (1997) Nutrition and Cancer 29(2), 157-162) als möglicher Mechanismus in Erwägung gezogen. Neumann diskutiert eine Beeinflussung des Tryptophan-Metabolismus durch Nikotinamid als Grundlage der Wirkung (Neumann et al., (1986) British J. of Dermatology 115:77-80). Verschiedenen andere Mechanismen sind denkbar, wie z.B. eine Beeinflussung der intrazellulären NAD Reserven etc.

b) die Verwendung eines PARP-Inhibitors nach erfolgter UV-Bestrahlung im Sinne eines After-Sun-Produktes, oder

7

- c) durch rechtzeitige Applikation einer PARP-Inhibitoren-
enthaltenden, topisch applizierten Formulierung, die Bildung
eines "Wirkstoff-Depots" im Sinne einer Präkonditionierung
vor einer zu erwartenden UV-Bestrahlung,

5

dergestalt möglich ist, dass die Haut vor strahlungsbedingten
Schäden geschützt ist.

- Des weiteren war nicht ersichtlich, ob auch andere hautschädliche
10 "Prinzipien", wie sie oben beschrieben wurden, durch den Einsatz
von PARP-Inhibitoren positiv beeinflusst werden können.

Diese Probleme zu lösen war Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

- 15 Überraschenderweise wurde gefunden, daß

- a) die Verwendung eines PARP-Inhibitors nach erfolgter
UV-Bestrahlung im Sinne eines After-Sun Produktes, und daß
- 20 b) durch rechtzeitige Applikation einer PARP-Inhibitoren-
enthaltenden, topisch applizierten Formulierung, die Bildung
eines "Wirkstoff-Depots" im Sinne einer Präkonditionierung
vor einer zu erwartenden UV-Bestrahlung,

- 25 dergestalt möglich ist, dass die Haut vor strahlungsbedingten
Schäden geschützt ist.

- Des weiteren war nicht ersichtlich, ob auch andere hautschädliche
"Prinzipien", wie sie oben beschrieben wurden, durch den Einsatz
30 von PARP-Inhibitoren positiv beeinflusst werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung und Anwendung
kosmetischer und dermatologischer Zubereitungen mit einem wirksa-
men Gehalt eines PARP-Inhibitors.

35

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung kosmetische und
dermatologische Zubereitungen, die einen wirksamen Schutz bieten
vor

- 40 - durch Strahlung oder reaktiven Verbindungen hervorgerufenen
Prozessen,

vor Schäden, die durch derartige Prozesse direkt oder indirekt
verursacht werden, wie z.B.

45

- der Hautalterung,

8

- dem Verlust der Hautfeuchtigkeit,
- dem Verlust der Hautelastizität,
- 5 - der Bildung von Falten oder Runzeln oder
- von Pigmentstörungen oder Altersflecken.

Dabei ist die vorteilhafte Wirkung darauf zurückzuführen,
10 dass die eingesetzten Wirkstoffe als PARP-Inhibitoren den unerwünschten Zelltod und der damit einhergehenden ebenfalls unerwünschten Folgereaktionen, wie z.B. der inflammatorischen Reaktionen, verhindern oder vermindern.

15 Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung Wirkstoffe und Zubereitungen, solche Wirkstoffe enthaltend, zur kosmetischen und dermatologischen Behandlung oder Vorbeugung unerwünschter Veränderungen des Hautbildes, wie

20 - Akne oder fettige Haut

- Keratosen

- Rosaceae

25

- lichtempfindliche, entzündliche, erythematöse, allergische oder autoimmunreaktive Reaktionen

und andere, bei denen ein positiver Effekt durch den Einsatz

30 von PARP-Inhibitoren erzielt werden kann.

Ferner kann eine überraschende, positive Wirkung von PARP Inhibitoren in der PUVA Therapie beobachtet werden. PUVA ist eine Kombination einer Behandlung mit Psoralen (P) und einer
35 anschließenden Bestrahlung der Haut mit langwelligem UV-Licht (UVA). Psoralene sind Verbindungen, die in vielen Pflanzen vorkommen und eine vorübergehende Sensibilisierung der Haut gegen UVA Licht bedingen. Psoralen oder seine Derivate können systemisch (oral) (z.B. Methoxsalen Kapseln) oder topisch (z.B. Tripsor
40 PUVA, Methoxsalen Bäder) appliziert werden. Die Therapie wird bei diversen Hauterkrankungen einschließlich Psoriasis, Parapsoriasis, atopische Dermatitis, polymorphe Lichtdermatose und "Mykosis Fungoides" (MF), Vitiligo, generalisiertes Ekzem, Lichen Planus, generalisiertes Granuloma annulare.

45

9

Der chronisch polymorphe Lichtdermatose oder Lichtausschlag ist eine recht häufig auftretende, stark juckende, polymorphe (papulöse, vesikulöse, ekzematöse, lupusähnliche, lichenoid) Lichtsensitisierungserkrankung an den exponierten Körperpartien.

5

Der Lichtausschlag tritt als Rötung oft infolge einer Photosensitivierung auf. "Polymorph" meint die Tatsache, dass der Ausschlag diverse Formen annehmen kann (s.o.). Am häufigsten sind Anhäufungen von rosafarbenen oder roten, erhabenen Pickeln von 2 bis 5 mm

10 Durchmesser an Armen, Brust und Unterschenkel. Der Lichtausschlag wird meist als eine Verbrennung wahrgenommen und ist mit einem mehrere Tage anhaltenden Juckreiz verbunden. Der Lichtausschlag wird vermutlich durch eine Immunreaktion auf eine durch Sonneneinstrahlung in der Haut veränderte Verbindung hervorgerufen.

15 Diese Photodermatose wird im wesentlichen durch Einwirkung von Sonnen-, UV-, UR-Licht oder durch ionisierende Strahlen beeinflusst, d.h. es ist eine von einer Lichtreaktion abhängige Hauterkrankungen. Pathomechanismen: a) zu intensive Bestrahlung (Dermatitis solaris, Cheilitis actinica); b) Überempfindlichkeit

20 der Haut, d.h. gesenkte Reizschwelle entweder infolge einer Photoallergie (z.B. Akne-Prurigo, Lichtausschlag, Frühlingss-dermatitis, Hidroa aestivalis) oder phototoxisch nach photochemischer Sensibilisierung durch Teer, Mineral- oder Bergamotteöl, Furanocumarin, Porphyrine etc. (z.B. Teer-Sonnen-

25 dermatitis, Schwerölmelanose, Berloque-Dermatitis, Bade-, Wiesen-dermatitis, protoporphyrinämische Lichturtikaria, Bullosis actinica); c) lang andauernde Lichteinwirkung mit vorzeitiger Hautalterung (= Lichtelastose; z.B. Dermatitis actinica chronica), evtl. in Lichtkrebs übergehend. - Im weiteren Sinne

30 zählt zu dem Krankheitsbild auch jede durch Lichteinfluss ausgelöste oder verschlimmerte Hauterkrankung (z.B. Lupus erythematoses, Pellagra).

Zur Zeit gibt es keine etablierte Methode zur Prävention von
35 der polymorphen Lichtdermatose mit der Ausnahme von effektiven Sonnenschutzmassnahmen (Kleidung, Sonnenschutzcremes mit SPF >15). Schwere Fälle von PLE können mit β -Caroten, oralen Steroidpräparaten, Hydroxychloroquin oder PUVA Therapie behandelt werden. Eine 6-wöchige PUVA Behandlung im frühen Frühling vermag
40 Patienten einen durchgehenden Schutz vor der polymorphen Licht-dermatose über den folgenden Sommer zu gewähren. PUVA ist eine spezielle Form der UV-Lichtbehandlung, die über mehrere Wochen meist im frühen Frühling durchgeführt wird. Nebenwirkungen oder Folgen einer Überdosierung von Psoralen sind Verbrennungen oder
45 sonnenbrandähnliche Reaktionen (phototoxisches Erythem) sowie Juckreiz, Übelkeit, Hautverfärbungen über mehrere Monate, und/oder trockener Haut. Augenschäden (Keratitis, Katarakte) können

10

bei ungenügendem Schutz erfolgen. Langzeitschäden sind vorzeitige Hautalterung (gesteigerte Trockenheit, Runzeln und Falten) und Hautkrebs. Das Risiko ist vor allem bei Personen mit heller Hautfarbe erhöht. Gravierende Bedenken bestehen nicht bei normalen
5 Patienten mit einer PUVA Therapie über 2-3 Monate. Bei Langzeittherapien sollte die Haut alle 6 Monate auf krankhafte Veränderungen hin untersucht werden.

PUVA Therapie kommt ferner bei schwere Formen der Psoriasis meist
10 in älteren Patienten zur Anwendung bzw. bei solchen, bei die auf andere Therapien nicht ansprechen. In 90 % aller Fälle vermag eine PUVA Therapie die Erkrankung positiv zu beeinflussen und unterdrückt die Symptome solange die Therapie angewendet wird. Psoriasis ist eine häufige, erbliche Hauterkrankung, die stark
15 in Ausprägung und Intensität variieren kann. Weder Phototherapie noch eine andere etablierte Behandlungsmethoden erlauben eine dauerhafte Heilung.

Vitiligo: Patienten mit Vitiligo haben Hautareale, die komplett
20 depigmentiert sind. PUVA Therapie vermag ein gewissen Mass an Repigmentierung zu erzeugen (v.a. bei Vitiligo in der Gesichtregion oder bei dunkelhäutigen Patienten).

Es kann gezeigt werden, dass mit PARP Inhibitoren die für eine
25 erfolgreiche Behandlung erforderliche Konzentration von Psoralen oder die Dosis an UV-Licht signifikant reduziert werden konnte bzw. neg. Nebenwirkung verhindern.

Dadurch erniedrigen sich die mit dieser Therapie verbundenen Nebenwirkungen v.a. die Entstehung von Hautkrebs.

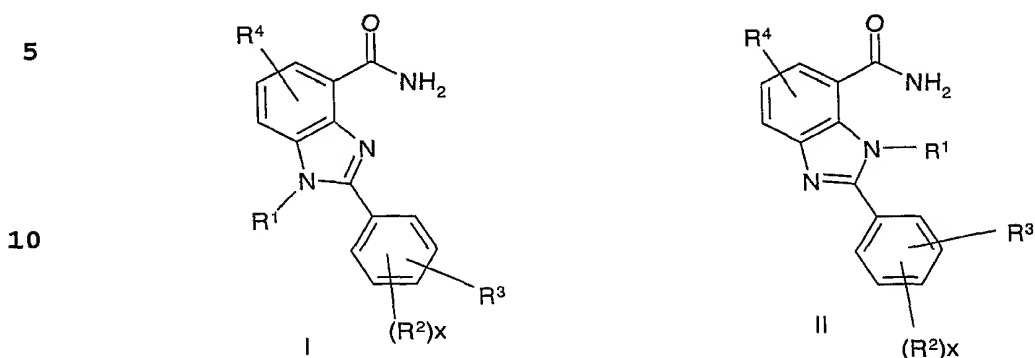
30 Mögliche PARP-Inhibitoren im Sinne der Erfindung sind folgende Gruppen, die eine nicht abschließende Aufstellung beinhalten. Soweit die Verbindungen neu sind, können nach der dem Fachmann bekannten Methode synthetisiert werden. Insbesondere ist auf
35 WO 97/04771 verwiesen.

40

45

11

Die erste Gruppe von PARP-Inhibitoren betrifft substituierte 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I oder II



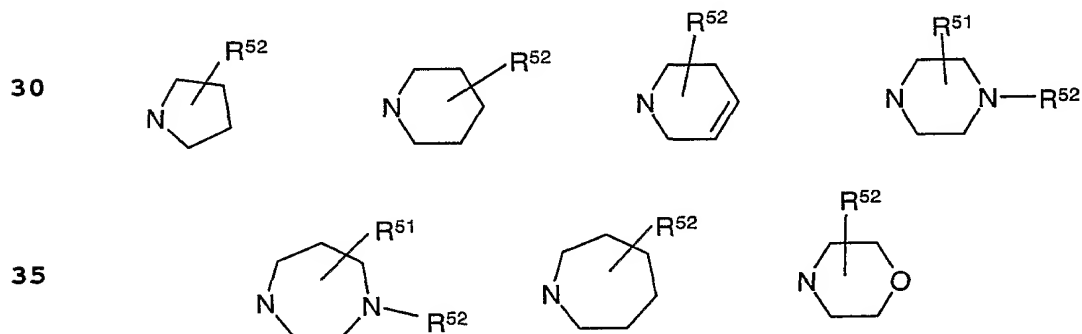
15 worin

- R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine Gruppe R^5 tragen kann, wobei
- 20 R^{11} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und
- R^2 Wasserstoff, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, $NHCOR^{21}$, $NR^{22}R^{23}$ OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl-Phenyl, NH_2 , Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei Resten R^{24} substituiert sein können, und R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und R^{23}
- 25 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R^{24} OH, C_1 - C_6 -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und
- 30 x 0, 1 und 2 sein kann und
- R^3 $-D-(F^1)_p-(E)_q-(F^2)_r-G$ bedeutet, wobei p , q und r nicht gleichzeitig 0 sein können, oder $-E-(D)_u-(F^2)_s-(G)_v$, wobei
- 35 der Rest E noch mit einem oder zwei Resten A substituiert sein kann, oder R^3 gleich B ist und
- R^4 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{41}R^{42}$, $NH-CO-R^{43}$, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, wobei
- 40 R^{41} und R^{42} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und
- R^{43} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und
- 45

12

- D S und O
- E Phenyl, Imidazol, Pyrrol, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Piperazin, Pyrazin, Furan, Thiazol, Isoxazol, Pyrrolidin, Piperidin, Trihydroazepin und
- 5 F¹ eine Kette aus 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom der Kette noch eine OH oder O-C₁-C₄-Alkyl-Gruppe tragen kann und
- 10 F² eine Kette aus 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom der Kette noch eine OH oder O-C₁-C₄-Alkyl-Gruppe tragen kann und
- 15 p 0 und 1 bedeuten kann und
- q 0, und 1 sein kann, und
- r 0 und 1 sein kann und
- 20 s 0 und 1 sein kann und
- u 0 und 1 sein kann und
- 25 v 0 und 1 sein kann

G NR⁵¹R⁵² und

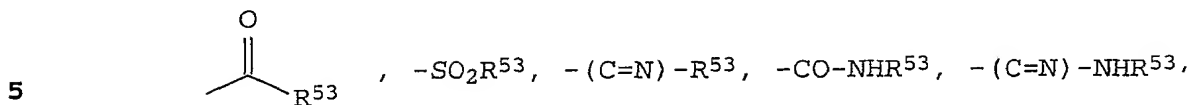


sein kann und

- 40 R⁵¹ Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_t-K bedeutet und

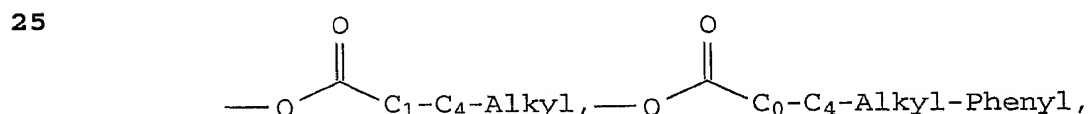
13

R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,



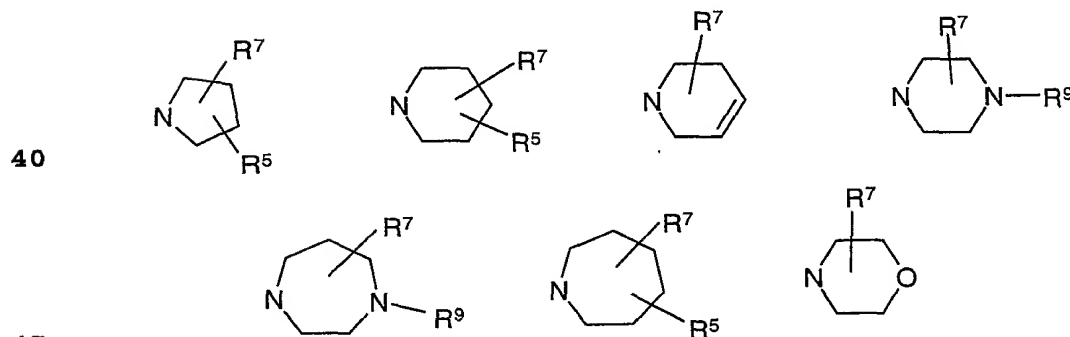
worin

10 R⁵³ verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei bei R⁵² und R⁵³ unabhängig voneinander ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Tetrahydronaphthyl, Cyclopropyl, 15 Cyclobutyl, Cycloheptyl, Naphthyl und Phenyl, wobei die Carbocyclen der Reste R⁵² und R⁵³ unabhängig voneinander noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen können: verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₄-Alkyl, OH, F, Cl, Br, 20 J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COOC₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-amino, CCl₃, C₁-C₄-Dialkylamino, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂Phenyl, CONH₂, CONH-C₁-C₄-Alkyl, CONHPhenyl, CONH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂Phenyl, S-C₁-C₄-Alkyl,



30 CHO, CH₂-O-C₁-C₄-Alkyl, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, -CH₂OH, -SO-C₁-C₄-Alkyl, -SO-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₄-Alkyl und zwei Reste eine Brücke -O-(CH₂)_{1,2}-O- bilden, bedeuten kann,

35 B



45

sein kann und

14

A Wasserstoff, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, OH, $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, NH_2 , verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, CN, NH-CO-R^{33} , wobei R^{33} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder Phenyl bedeutet, sein kann und

5

R^{31} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_t\text{-K}$ und

R^{32} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{CO-R}^8$, $\text{SO}_2\text{-R}^8$, $-(\text{C=N})\text{-R}^8$, $-\text{CO-OR}^8$, $-\text{CO-NHR}^8$ und $-(\text{C=N})\text{-NHR}^8$ und

10

R^{33} Wasserstoff und $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ und

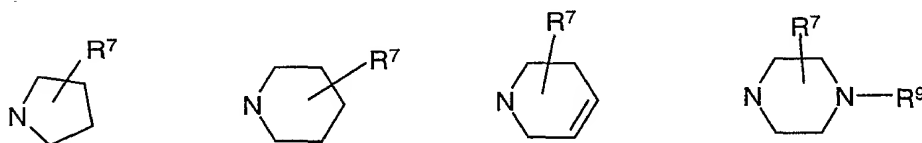
t 0,1,2,3,4 und

15 K Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, $\text{NR}^{k1}\text{R}^{k2}$ (mit R^{k1} bzw. R^{k2} mit den gleiche Bedeutungen wie R^{41} bzw. R^{42}), $\text{NH-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Trihydroazepin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ substituiert sein kann, und

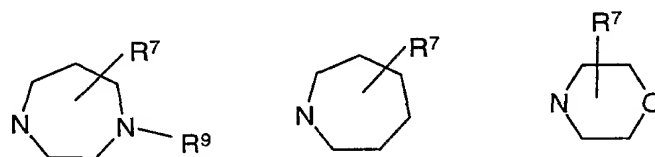
20

R^5 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, NR^7R^9 und

25



30



35

bedeuten kann und

R^7 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R^{71} substituiert sein können, und

40

R^{71} OH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und

45

15

- R⁸ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- 5 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- R⁹ Wasserstoff, COCH₃, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, COCF₃, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein oder zwei Wasserstoffe
- 10 des C₁-C₆-Alkylrests durch jeweils einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Jod, Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkyl-
- 15 amino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, CF₃, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann, und
- sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs und pharmakologisch
- 20 verträglichen Salze.

Bevorzugt sind die Verbindungen, bei denen die Reste folgende Bedeutung annehmen:

- 25 R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR¹¹ oder eine Gruppe R⁵ tragen kann, wobei
- R¹¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, und
- 30 R² Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CF₃, CN, NR²¹R²², NH-CO-R²³, OR²¹, wobei
- 35 R²¹ und R²² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und
- R²³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und
- 40 R³ -O-(CH₂)_o-(CHR³¹)_m-(CH₂)_n-R⁵, wobei
- R³¹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, OH und O-C₁-C₄-Alkyl,
- m, o unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet, und
- 45 n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

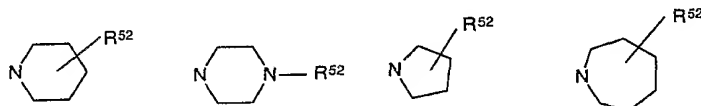
16

R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom Fluor, Nitro, Cyano, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, OR⁴¹, wobei

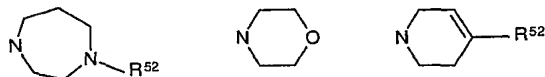
5 R⁴¹ und R⁴² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

R⁴³ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

10 R⁵ NR⁵¹R⁵² oder einen der folgenden Reste



15

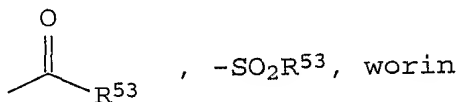


bedeutet, wobei

20 R⁵¹ Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,

25

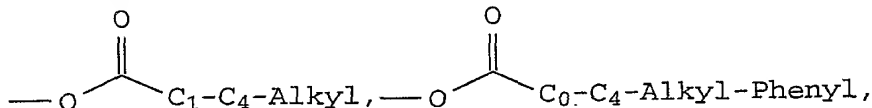


30 R⁵³ verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, verzweigte oder unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei bei R⁵² und R⁵³ unabhängig voneinander ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Tetrahydronaphthyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cycloheptyl, Naphthyl und Phenyl, wobei die Carbocyclen der Reste

35 R⁵² und R⁵³ unabhängig voneinander noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen können: verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₄-Alkyl, OH, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COOC₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino, CCl₃, C₁-C₄-Dialkylamino, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂Phenyl, CONH₂, CONH-C₁-C₄-Alkyl, CONHPhenyl, CONH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂Phenyl, S-C₁-C₄-Alkyl,

40

45



17

CHO, CH₂-O-C₁-C₄-Alkyl, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, -CH₂OH,
 -SO-C₁-C₄-Alkyl, -SO-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, -SO₂NH₂,
 -SO₂NH-C₁-C₄-Alkyl
 und zwei Reste eine Brücke -O-(CH₂)_{1,2}-O- bilden, bedeutet.

5

Besonders bevorzugte Positionen für den Rest R² in der allgemeinen Formel I oder II sind die 3-Position und die 4-Position zum Benzimidazolring. Für den Rest R³ ist ebenfalls die 3-Position oder 4-Position zum Benzimidazolring bevorzugt.

10

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R¹ ist Wasserstoff.

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R² ist Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CN, NH₂,

15 O-C₁-C₄-Alkyl.

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R³ ist -O-(CH₂)_p-R⁵ mit p gleich 2, 3 oder 4.

20 R⁵ bedeutet bevorzugt einen 6-gliedrigen Ring, insbesondere Piperazin,

R⁵² bedeutet bevorzugt einen gegebenenfalls substituierten Phenylring, insbesondere falls R⁵ einen 6-gliedrigen Ring

25 bedeutet.

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R⁴ ist Wasserstoff.

Ganz besonders bevorzugt sind die jeweiligen Kombinationen der

30 obigen bevorzugten Bedeutungen.

Bevorzugt sind außerdem Verbindungen mit folgenden Bedeutungen für die Substituenten:

35 R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR¹¹ oder eine Gruppe R⁵ tragen kann, wobei
 R¹¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, und40 R² Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CF₃, CN, NR²¹R²², NH-CO-R²³, OR²¹, wobei

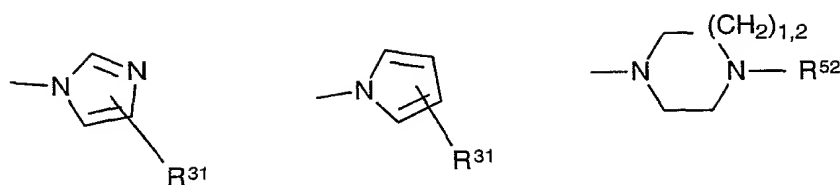
R²¹ und R²² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

45 R²³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

18

R³

5



und

10

R³¹

Wasserstoff, CHO und $-(CH_2)_o-(CHR^{32})_m-(CH_2)_n-R^5$,
wobei

R³²

m, o

n

Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, OH und O-C₁-C₄-Alkyl,
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet und
1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

15 R⁴

Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor,
Brom Fluor, Nitro, Cyano, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, OR⁴¹, wobei

R⁴¹ und R⁴²

unabhängig voneinander Wasserstoff oder
C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

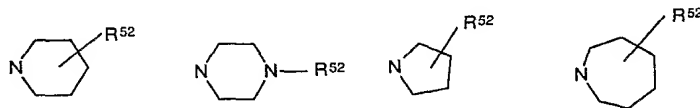
20

R⁴³

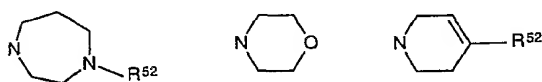
C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R⁵ NR⁵¹R⁵² oder einen der folgenden Reste

25



30



wobei

35

R⁵¹

Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes
C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

40

R⁵²

Wasserstoff, COCH₃, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, COCF₃, ver-
zweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei
ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen
der folgenden Reste substituiert sein kann: OH,
O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring
noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen
kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unver-
zweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkyl-
amino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN,
SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeutet.

45

19

Besonders bevorzugte Positionen für den Rest R^2 in der allgemeinen Formel I oder II sind die 3-Position und die 4-Position zum Benzimidazolring. Für den Rest R^3 ist ebenfalls die 3-Position oder 4-Position zum Benzimidazolring bevorzugt.

5

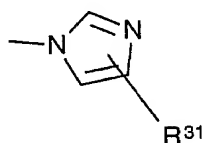
Die besonders bevorzugte Bedeutung von R^1 ist Wasserstoff.

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R^2 ist Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Nitro, CN, NH_2 ,

10 O- C_1 - C_4 -Alkyl. Besonders bevorzugt ist R^2 gleich Wasserstoff.

Für R^3 gleich

15



ist die besonders bevorzugte Bedeutung von R^{31} ist Wasserstoff oder $-(CH_2)_p-R^5$, wobei

20

p 1 oder 2 bedeutet und

R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C_1 - C_6 -Alkylrests durch

25

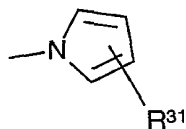
einen der folgenden Reste substituiert sein kann:

OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino, OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl, CN, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, bedeuten kann.

30

Für R^3 gleich

35



ist die besonders bevorzugte Bedeutung von R^{31} ist Wasserstoff oder $-(CH_2)_p-R^5$, wobei

40

p 1 oder 2 bedeutet und

R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C_1 - C_6 -Alkylrests durch

45

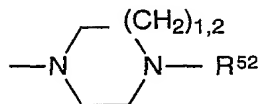
einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, Nitro,

20

Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann.

Für R³ gleich

5



ist die besonders bevorzugte Bedeutung von

10

R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann.

15

20 Die besonders bevorzugte Bedeutung von R⁴ ist Wasserstoff.

Ganz besonders bevorzugt sind die jeweiligen Kombinationen der obigen bevorzugten Bedeutungen.

25 Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

30

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

35

Folgende Einzelverbindungen sind bevorzugt:

Beispiel 1

2(4(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-

40 carbonsäureamid

Beispiel 2

2(4(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Hydrochlorid

45

21

Beispiel 3

2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 Beispiel 4

2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Hydrochlorid

Beispiel 5

10 2(3(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 6

15 2(3(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)-4-methoxy-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 7

2(3(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)-4-methoxy-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl
20

Beispiel 8

2(2(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

25 Beispiel 9

2(3(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Hydrochlorid

Beispiel 10

30 2(3(3-(tert.-Butoxycarbonylamino)prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 11

35 2(3(3-(tert.-Butoxycarbonylamino)eth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 12

2(3(3-(4(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40

Beispiel 13

2(3(3-(N,N-Diethylamino)prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

45 Beispiel 14

2(3(3-Aminoprop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x 2HCl

22

Beispiel 15

2(3(2-Aminoeth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x
2HCl

5 Beispiel 16

2(4(3-(N,N-Diethylamino)prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-
carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 17

10 1-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl)-2(4(3-(N,N-diethylamino)prop-
1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 18

2(4(2-(Pyrrolidin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-
15 carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 19

1-(3(Pyrrolidin-1-yl)-prop-1-yl)-2(4(2-(pyrrolidin-1-yl)-eth-1-
yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl
20

Beispiel 20

2(4(3(N,N-Benzylmethylamino)-prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-
4-carbonsäureamid x 2 HCl

25 Beispiel 21

1(3(N,N-Benzylmethylamino)-prop-1-yl)-2(4(3(N,N-benzylmethyl-
amino)-prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2
HCl

30 Beispiel 22

2(4(3(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-
4-carbonsäureamid x 3 HCl

Beispiel 23

35 2(3(2(N,N-Benzylmethylamino)-eth-1-yloxy)-4-nitrophenyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 24

2(4(3-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-
40 4-carbonsäureamid

Beispiel 25

2(4(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
amid
45

23

Beispiel 26

2(4(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Methan-sulfonsäure

5 Beispiel 27

2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 28

2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x

10 2Methansulfonsäure

Beispiel 29

2(3(3-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15

Beispiel 30

2(3(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20 Beispiel 31

2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 32

2(3(2-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-

25 4-carbonsäureamid

Beispiel 33

2(3(3-Formyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30 Beispiel 34

2(3(3(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 35

35 2(3(2-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 36

2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40 x 3 HCl

Beispiel 37

2(4(4-tert-Butyloxypiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45

24

Beispiel 38

2(4(Piperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x 2 HCl

5 Beispiel 39

2(3(2(Aminomethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid x 2 HCl

Beispiel 40

10 2(4(3-Formylpyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 41

2(4(3-(N,N-Benzylmethylaminomethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

15

Beispiel 42

2(4(3-(N,N-Diethylaminomethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-
4-carbonsäureamid x 2 HCl

20 Beispiel 43

2(4(3-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 44

25 2(4(3-(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 45

30 2(4(3-(Piperidin-1-ylmethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-
4-carbonsäureamid

Beispiel 46

2(4(4-Benzylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
3 x HCl

35

Beispiel 47

2(4(4-Cyclohexylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

40 Beispiel 48

2(4(4-Ethylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 49

45 2(4(4-n-Butylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
amid

25

Beispiel 50

2(4(4-Diphenylmethylnpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 Beispiel 51

2(2-Methyl-4-piperazin-1-yl-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid 3 x HCl

Beispiel 52

10 2(3-Piperazin-1-yl-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
3 x HCl

Beispiel 53

15 2(4(4-Isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 54

2(4(4-tert. Butyloxycarbonylhompiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20

Beispiel 55

2(4(Hompiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 56

25 2(4(4-(Piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 57

2(4(3-Amino-pyrroldin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30 x 2 HCl

Beispiel 58

2(4(4-Benzyl-hompiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35

Beispiel 59

2(4(4-Methyl-hompiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40 Beispiel 60

2(4(4-Ethyl-hompiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 61

45 2(4(4-Isopropyl-hompiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 62

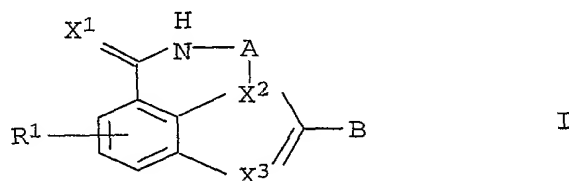
2(4(4-Butyl-homopiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 Beispiel 63

Synthese von 2-Phenylbenzimidazol-4-carboxamid

Eine weitere Gruppe von PARP-Inhibitoren betrifft substituierte Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I

10



15

worin

A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann:
 20 C₁-C₄-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

X¹ S, O und NH sein kann und

25 X² ein Kohlenstoff-Atom, das noch eine Kette C₁-C₄ tragen kann, und N und

X³ N und C-R² sein kann, wobei

30 R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl und

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³,
 35 O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

B einen ungesättigten, gesättigten oder partial ungesättigten
 40 mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen wie zum Beispiel Phenyl, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Indan, Carbazol, Fluoren, Cyclohexan, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw.
 45 0 bis 2 Schwefelatomen wie zum Beispiel Pyridin, Thiophen, Chinolin, Chinoxalin, Furan, Imidazol, Pyrrol, Indol, Benz-

27

imidazol, Pyrimidin, Pyrazin, Benzofuran, Benzothiophen, Thiophen, Chinaxolin und Isoxazol, bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R^4 und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und

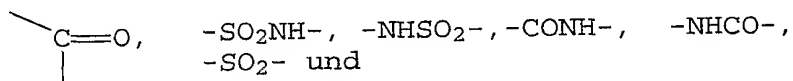
5

R^4 Wasserstoff und $-(D)_p-(E)_s-(F^1)_q-G^1-(F^2)_r-G^2$ bedeutet, wobei

D S, NR^{43} und O

10

E Phenyl und



15

F^1 eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte (ein oder mehrere $-\text{C}=\text{C}-$ oder $-\text{C}=\text{C}-$ enthaltende) Kohlenstoffkette von 1 bis 8-C-Atome sein kann und

F^2 unabhängig von F^1 die gleiche Bedeutung wie F^1 besitzt

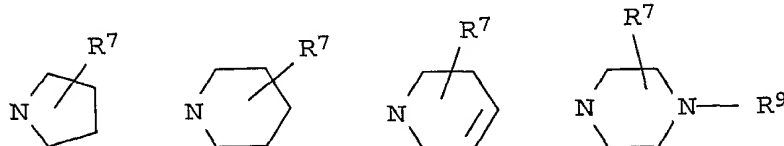
20

G^1 eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen wie zum Beispiel Phenyl, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Indan, Carbazol, Fluoren, Cyclohexan, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen wie zum Beispiel Pyridin, Thiophen, Chinolin, Chinoxalin, Furan, Imidazol, Pyrrol, Indol, Benzimidazol, Pyrimidin, Pyrazin, Benzofuran, Benzothiophen, Thiophen, Chinaxolin und Isoxazol, bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, bedeutet und

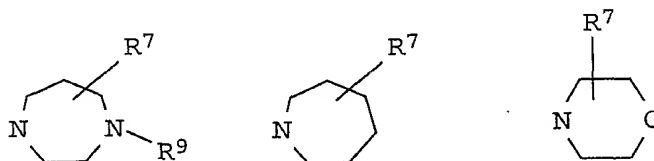
35

G^2 $NR^{41}R^{42}$ und

40



45



oder Wasserstoff

bedeutet und

5 p 0 und 1 bedeuten kann und

s 0 und 1 und

q 0 und 1 sein kann und

10

r 0 und 1 sein können,

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, der noch maximal zwei
Reste R⁶ tragen kann, und (CH₂)_t-K und

15

R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, SO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und
-(C=N)-NHR⁸ und

R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

20

t 1, 2, 3, 4 und

K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin,
1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin,
25 Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl
substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit
einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

30 R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unver-
zweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³,
O-C₁-C₄-Alkyl, Phenyl

35 R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unver-
zweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³,
O-C₁-C₄-Alkyl

40 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit
bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein
Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis
7 Gliedern, wie Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydro-
pyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit
einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und
Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl
substituiert sein kann, und

45

29

wobei bei K, R⁵, R⁶ und R⁷ die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie bei R¹, und

5 R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R⁸ C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und

10 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

15 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein können, und

R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂ sein kann,

20 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei

25 A eine C₂-Kette ist, die substituiert sein kann, und

X¹ O darstellt und

X² und X³ jeweils ein N-Atom darstellen, und

30

R¹ Wasserstoff ist und

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

35 Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei

A eine C₂-Kette ist, die substituiert sein kann, und

X¹ O darstellt und

40

X² und X³ jeweils ein N-Atom darstellen, und

R¹ Wasserstoff ist und

45 B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Naphthalin, Piperazin und Chinolin sein können.

30

Ebenfalls wird die Verwendung von Verbindungen, der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Medikamenten mit PARP-inhibierender Wirkung beansprucht, wobei R¹, X¹ und A die gleiche Bedeutung wie oben hat, X² und X³ jeweils ein Stickstoff-Atom darstellen und B Wasserstoff und eine Alkylkette C₁-C₆ darstellen können.

Beispiele für diese Gruppe von Verbindungen sind

Beispiel 1

10 2-(4(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Beispiel 2

15 2-(4-Nitro-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Beispiel 3

20 2-(4-(2-N,N-Diethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Beispiel 4

25 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Beispiel 5

2-(4-(N,N-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yl)-methylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Beispiel 6

30 2-(4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Beispiel 7

35 5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Beispiel 8

2-(4(Homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

40

Beispiel 9

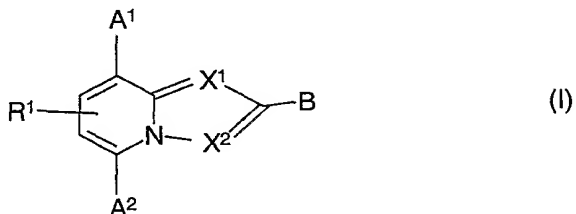
2-(4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on Trihydrochlorid

45

31

Eine weitere Gruppe von PARP-Inhibitoren betrifft heterozyklische Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



10 worin

entweder A¹ oder A²

CONH₂ ist und der jeweils andere Rest A² oder A¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN,
 15 NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl ist, und

X¹ N und C-R² sein kann und

X² unabhängig von X¹, N und C-R² sein kann und

20 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl und

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹²
 25 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen wie zum Beispiel Phenyl, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Indan, Carbazol, Fluoren, Cyclohexan, einen
 30 ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen wie zum Beispiel Pyridin, Thiophen, Chinolin, Chinoxalin, Furan, Imidazol, Pyrrol, Indol, Benzimidazol, Pyrimidin, Pyrazin, Benzofuran, Benzothiophen, Thiophen, Chinaxolin und Isoxazol bedeuten kann, die jeweils
 35 noch mit einem R⁴ und maximal 3 gleichen oder verschiedenen Resten R⁵ substituiert sein können, und

40 R⁴ Wasserstoff und -(D)_p-(E)_s-(F)_q-G bedeutet, wobei

D S, NR⁴³ und O

45

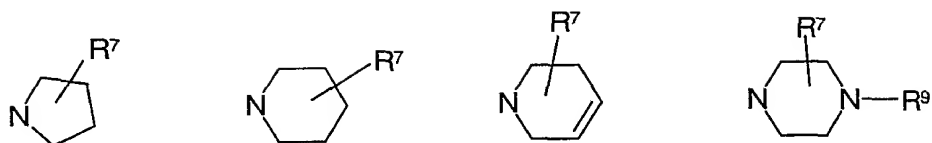
E Phenyl und

32

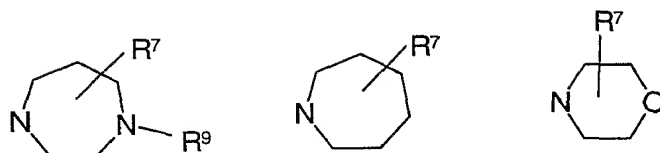
s 0 und 1 und

G $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ und

5



10



15 bedeutet und

p 0 und 1 bedeuten kann und

F eine $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkylkette sein kann und

20

q 0 und 1 sein kann und

R^{41} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei
25 die Ringe noch maximal zwei Reste R^6 tragen können, und
(CH_2)_r-H und

R^{42} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $-\text{CO}-\text{R}^8$, SO_2-R^8 , $-(\text{C}=\text{N})-\text{R}^8$ und
 $-(\text{C}=\text{N})-\text{NHR}^8$ und

30 R^{43} Wasserstoff und $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl und

r 1, 2, 3, 4 und

H $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, Pyrrolidin, Piperidin,
35 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Homo-
piperazin, Piperazin, die noch mit einem $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl-Rest oder
noch mit einem $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl-Phenyl-Rest und der Phenylring noch
mit maximal zwei R^{81} substituiert sein können, und

40 R^5 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, OH, Nitro,
 CF_3 , CN, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NH-CO-R^{13} , $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$

R^6 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, OH, Nitro,
 CF_3 , CN, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, NH-CO-R^{13} , $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$

45

33

- 5** R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, wie Pyrrolidin, Piperidin usw., und
- R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 10** R⁸ C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 15** R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und
- 20** R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro und NH₂ sein kann.
- sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.
- 25** Die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ können die verschiedenen Bedeutungen unabhängig voneinander und unabhängig von der jeweiligen Bedeutung bei einem anderen Rest (z.B. A¹, R¹, R⁵ etc) annehmen.
- 30** Unter C_x-C_y-Alkyl wird immer soweit möglich verzweigtes und unverzweigtes C_x-C_y-Alkyl verstanden.
- Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei
- 35** X¹ ein N-Atom darstellt und
- X² CH darstellt und
- R¹ Wasserstoff ist und
- 40** A¹ CONH₂ darstellt und
- A² Wasserstoff darstellt und
- 45** alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

34

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei

X¹ ein N-Atom darstellt und

5 X² CH darstellt und

R¹ Wasserstoff ist und

A¹ CONH₂ darstellt und

10

A² Wasserstoff darstellt und

B Phenyl, Pyridin oder Piperidin darstellt, die jeweils noch mit einem Rest R⁴ und R⁵ substituiert sein können und

15

alle anderen Variablen die obige Bedeutung haben.

Beispiele für diese Gruppe sind:

20 Beispiel 1

2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Beispiel 2

2-(4-Nitrophenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

25

Beispiel 3

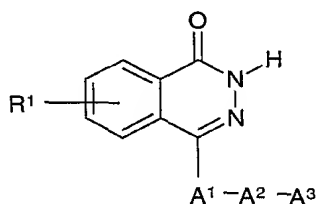
2-(4-Aminophenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Beispiel 4

30 2-(2-Benzothienyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-8-carbonsäureamid

Eine weitere Gruppe von PARP-Inhibitoren sind substituierten Phthalazine der allgemeinen Formel I

35



(I)

40

worin

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unver-
zweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³,
45 O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander
Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

35

- A¹ einen geradkettigen oder verzweigten C₀-C₆-Alkylrest und
- A² NR², NR²-C₁-C₆-Alkyl-, O und S und
- 5 R² Wasserstoff und C₁-C₆-Alkyl und
- A³ einen aromatischen oder heteroaromatischen ein oder zweigliedrigen Ring mit je 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O, S, wie zum Beispiel
- 10 Phenyl, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Naphthalin, Indol, Imidazol, die noch mit R⁴ und einem oder zwei R³ substituiert sein können, wobei R³ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², SO₂-C₁-C₄-Alkyl, S-C₁-C₄-Alkyl, O-Ph, O-CF₃,
- 15 NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten kann,
- 20 R⁴ Wasserstoff, (X)_{0,1}-C₁-C₄-Alkyl-NR⁴¹R⁴², wobei X = O, S und NR⁴³ und R⁴¹ und R⁴² unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl und ein cyclisches Amin von 3 bis 7 Gliedern sein kann und R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl sein kann,
- 25 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

Beispiele für diese Gruppe sind:

30

Beispiel 1

4(N(4-Hydroxyphenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 2

35 4(N(4-N,N-Dimethylsulfamoyl)phenyl-aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 3

4(N(4-Chlorphenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

40

Beispiel 4

4(N-Phenyl)-aminomethyl-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 5

45 4(N(3-Trifluormethyl-phenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

36

Beispiel 6

4(N(2-Cyanophenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 7

5 4(N(4-Methoxyphenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 8

4(N(2,4-Dichlorphenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

10 Beispiel 9

4(N(4-Nitrophenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 10

4-(N(3-Methylmercapto-phenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

15

Beispiel 11

4(N(2,4-Difluor-phenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 12

20 4(N(4-Phenoxy-phenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 13

4(N(4-Trifluormethoxy-phenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

25 Beispiel 14

4(N(4-Trifluormethyl-phenyl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 15

4(N-Methyl-N-phenyl-aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on x HCl

30

Beispiel 16

4(S(4-Chlorphenyl)mercaptomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 17

35 4(S(1-Methyl-imidazol-2-yl)mercaptomethyl)-2H-phthalazin-1-on

Beispiel 18

4(N(5-Methylmercapto-1,3,4-triazol-2-yl)aminomethyl)-2H-phthalazin-1-on

40

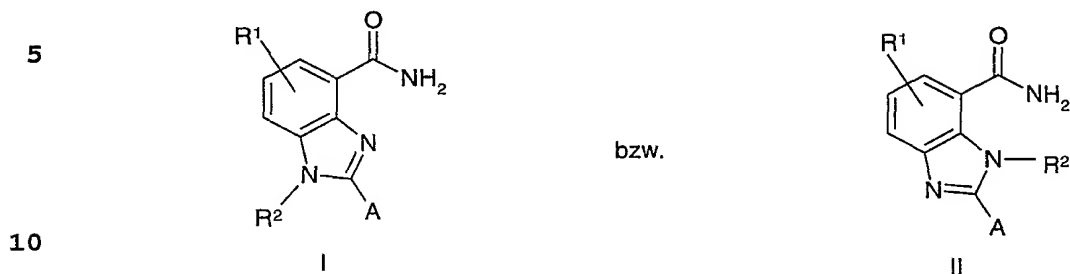
Beispiel 19

4(S(2-Pyridyl)-mercaptomethyl)-2H-phthalazin-1-on

45

37

Eine weitere Gruppe von PARP-Inhibitoren sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II



worin

A Naphthalin, aromatischer Heteromonocyclus, aromatischer oder
 15 teilaromatischer Heterobicyclus und Heterotricyclus bedeutet, wobei die Ringsysteme maximal 15 Kohlenstoffatome und bis zu 4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O, S enthalten und Cyclen zusätzlich noch bis zu 2 Oxogruppen tragen können und A noch mit bis zu drei unterschiedlichen oder gleichen Resten
 20 R³ und zusätzlich einem Rest R⁴ substituiert sein kann und

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und
 unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹²,
 25 NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl und
 30

R³ Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, OCF₃, Nitro, NH₂, CO-R⁸, CO₂-R⁸, SO₂-R⁸, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₀-C₄-Alkyl-Phenyl, eine C₁-C₆-Kette, die gesättigt, ungesättigt oder partiell ungesättigt sein kann, und noch mit einem Rest R³³ substituiert
 35 sein kann, Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten R³¹ substituiert sein können, und Pyridyl, den mit bis zu drei Resten R³² substituiert sein kann, und

40 R³¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R³² OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, CN, und

45 R³³ CO-NH-R⁸, OH, O-C₁-C₆-Alkyl, O-CO-R⁸, und

38

R^4 $-(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q$ -B bedeutet, wobei

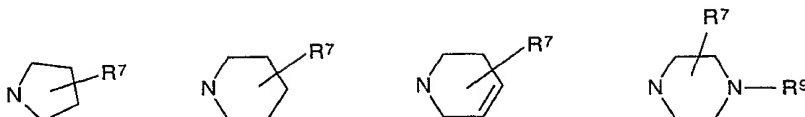
D S, NR^{43} und O

5 E Phenyl und

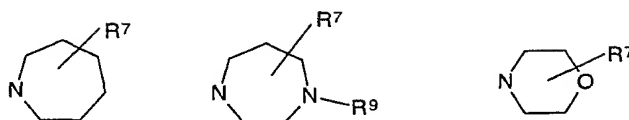
s 0 und 1 und

B $NR^{41}R^{42}$ und

10



15



bedeutet, wobei

20

p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2, 3 oder 4 sein kann, und

25 R^{41} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $(CH_2)_r$ -G und

R^{42} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , CO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ und $-(C=N)-NHR^8$ und

30 R^{41} und R^{42} einen Phthaloyl-Rest bilden können und

R^{43} Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl und

r 0, 1, 2, 3, 4 und

35

G Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, $NR^{11}R^{12}$, $NH-C_1-C_4$ -Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und

40 Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und

R^7 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R^{71} substituiert sein kann, und

45

39

- R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 5 R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, NR¹¹R¹², Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 10 R⁹ Wasserstoff, CO-R⁸, SO₂-R⁸, CO₂-R⁸, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ring- noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und
- 15 R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und sein kann,
- sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.
- 20 Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I und II, wobei
- R¹ Wasserstoff und
- R² Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
- 25 D NR⁴³ und O und
- p 0 und 1 und s 0 und q 0, 1 und 2, wenn p = 0 ist, oder q 2 und 3, wenn p = 1 ist, und
- R⁴² und R⁴³, unabhängig voneinander, Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
- 30 R⁷ Wasserstoff und Phenyl und
- R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und C₀-C₄-Alkyl-Phenyl sein kann.

- Bevorzugte Bedeutung von A sind Indol, Benzimidazol, Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Benzothiophen, Benzofuran, Pyrazol,
- 35 Thiazol, Benzothiazol, Phthalimid, Indazol, Benzotriazol, Phthalizin Indolin, Isoindolin, Pyridin, Chinolin, Pyrimidin, Pyridazin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Naphthalin, Isooxazol, Oxazol, Imidazopyridin, Pyrazin.
- 40 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und II, wobei A folgende Bedeutung hat:
- Pyridin, Thiophen, Thiazol, Furan, Indol, Oxazol, Pyrazol, Pyrrol, Benzofuran, Imidazol, Benzothiophen, Isoxazol, Pyrazin,
- 45 Pyrimidin, Pyridazin, Chinolin, und der Heterocyclus mit bis zu drei Resten R³ und einen Rest R⁴ substituiert sein kann, wobei

40

- R^3 Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, COR^8 , CO_2R^8 , SO_2R^8 , eine C_1-C_6 -Kette, die gesättigt, ungesättigt oder partiell ungesättigt sein kann, und noch mit einer Gruppe $O-CO-R^8$ substituiert sein kann, C_1-C_6 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten R^{31} substituiert sein können, und Pyridyl, das mit bis zu drei Resten R^{32} substituiert sein kann, und
- R^4 Wasserstoff und $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, und R^3 und R^4 nicht gleichzeitig Wasserstoff sind.

Bevorzugt sind Verbindungen nach Formel I und II, wobei A folgende Bedeutung hat:

- Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Chinolin, Thiazol, Thiophen, Pyrrol und Pyrazol und der Heterocyclus mit einem Rest R^3 und einem Rest R^4 substituiert sein kann, wobei

- R^3 Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, C_1-C_4 -Alkyl, und
- R^4 $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$ ist.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen nach Formel I und II, wobei A Pyridin, Thiophen und Thiazol sein kann und der Heterocyclus mit einem Rest R^4 substituiert ist, wobei R^4 $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$ ist, und R^3 Wasserstoff bedeutet.

Beispiele für diese Gruppe sind:

- Beispiel 1
2-Pyridin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- Beispiel 2
2-Pyridin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Methansulfonsäure

- Beispiel 3
2-(Benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- Beispiel 4
2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 3 HCl

- Beispiel 5
2-(1(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

41

Beispiel 6

2-(Pyrazin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 7

5 2-(Chinolin-6-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 8

2-(1-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10

Beispiel 9

2-(1-(N,N-Dimethylamino)-naphthalin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × HCl

15 Beispiel 10

2-Pyridin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 11

2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäure-

20 amid × HCl

Beispiel 12

2-Isoxazol-5-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25 Beispiel 13

2-(2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2HCl

Beispiel 14

30 2-(2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2HCl

Beispiel 15

2-(6-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-

35 benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 HCl

Beispiel 16

2-(6-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

Beispiel 17

2-(2-(3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 HCl

45 Beispiel 18

2-(3-Amino-thiophen-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × HCl

42

- Beispiel 19
2-(2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × HCl
- 5 Beispiel 20
2-(1-Phenylsulfonyl)-pyrrol-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- Beispiel 21
2-Pyrrol-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 Beispiel 22
2-(2-Methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-8-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 Beispiel 23
2-(Pirazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- Beispiel 24
2-(2-(3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 Beispiel 25
2-(2-((2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × ½ Fumarsäure
- 25 Beispiel 26
2-(2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 HCl
- 30 Beispiel 27
2-(2-(2-(Pyrrolidin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- Beispiel 28
2-(2-(3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 Fumarsäure
- 35 Beispiel 29
2-(6-(2-(Pyrrolidin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 Beispiel 30
2-(6-(3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

43

Beispiel 31

2-(6-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid $\times \frac{1}{2}$ Fumarsäure

5 Beispiel 32

2-(6-(3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 33

10 2-(6-(2-((N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid $\times 3$ Fumarsäure

Beispiel 34

2-(6-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid $\times 2$ HCl

Beispiel 35

2-(6-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid $\times 2$ HCl

20

Beispiel 36

2-(6-(4-tert.-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25 Beispiel 37

2-(6-(4-n-Butyl)-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times HCl

Beispiel 38

30 2-(6-(Piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 39

35 2-(6-(Pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 40

2-(6-(2-(Pyrrolidin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

Beispiel 41

2-(6-(Piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45 Beispiel 42

2-(6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

44

Beispiel 43

2-(6-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 Beispiel 44

2-(6-(2-(Piperidin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 45

10 2-(6-(3-(N,N-Dimethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 46

2-(6-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 47

2-(6-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20

Beispiel 48

2-(6-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × Fumarsäure

25 Beispiel 49

2-(6-((2-(Piperidin-1-yl)-eth-1-yl)-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 50

30 2-(6-((3-(N-Benzyl-, N-methyl-amino)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 51

2-(6-((3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 52

2-(6-((3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 Fumarsäure

40

Beispiel 53

2-(6-((3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × HCl

45 Beispiel 54

2-(6-(Benzyl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45

Beispiel 55

2-(6-((3-(N-Benzyl-, N-methyl-amino)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 Beispiel 56

2-(6-((3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 57

10 2-(6-((2-Piperidin-eth-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 58

2-(6-((2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
15

Beispiel 59

2-(6-(4-Benzylamino-phenyl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20

Beispiel 60

2-(2-(4-Methyl-phenyl)-oxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25 Beispiel 61

2-(1-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 62

30 2-(1-(4-Chlor-phenyl)-pyrazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 63

2-(2-(4-Chlor-phenyl)-oxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35 MS: m/e = 340 (M⁺+H)

Beispiel 64

2-(3-Propyl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40 Beispiel 65

2-(3-Ethylloxycarbonyl-pyrazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 66

45 2-(1-(4-Bromphenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

46

Beispiel 67

2-((5-Acetyloxymethyl)-furan-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 68

5 2-(N-Methylindol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 69

2-Pyrrol-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10 Beispiel 70

2-(2-Methyl-5-nitro-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 71

2-(N-Acetyl-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15

Beispiel 72

2-(5-Chlor-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 73

20 2-(1-(4-Methoxy-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 74

2-(1,2,5-Trimethyl-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25

Beispiel 75

2-(2-Methyl-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 76

30 2-(3-Phenyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 77

2-(6-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35 Beispiel 78

2-(2-Ethyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 79

2-(4-(2,6-Difluorophenyl-1-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

Beispiel 80

2-(4-(4-Fluorophenyl-1-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45

47

Beispiel 81

2-(1-Methyl-4-(phenyl-1-carbonyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 Beispiel 82

2-(1-(4-Chlor-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 83

2-(2-(2,4-Dichlor-phenyl)-oxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-
10 säureamid

Beispiel 84

2-(1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15

Beispiel 85

2-(2,5-Dibrom-thiophen-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 86

20 2-(2-Phenyl-oxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 87

2-(3-Hydroxy-5-hydroxyethyl-2-methyl-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25

Beispiel 88

2-(1-(2,3,4-Trichlor-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

30 Beispiel 89

2-(Indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 90

2-(1-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbon-
35 säureamid

Beispiel 91

2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40 Beispiel 92

2-(1-(Benzylamino-carbonyl-methyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 93

45 2-(4-Methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-isoxazol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

48

Beispiel 94

2-(1-Phenyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 95

- 5 2-(1-(4-Chlor-phenyl)-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 96

2-(5-Methyl-1-phenyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10

Beispiel 97

2-(1-(3-Cyano-4-methoxy-pyridin-2-yl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 15 Beispiel 98

2-(1-(4-Tolylsulfonyl)-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 99

2-(5-Methoxy-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20

Beispiel 100

2-(2-Phenyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 101

- 25 2-(1-(2-nitro-phenyl-sulfonyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 102

2-(4-Brom-1-(4-chlor-phenyl-methyl)-pyrazol-5-yl)-benzimidazol-

- 30 4-carbonsäureamid

Beispiel 103

2-(2-(4-Fluor-phenyl-carbonyl)-benzofuran-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35

Beispiel 104

2-(1-(2,4-Difluor-phenyl-sulfonyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 40 Beispiel 105

2-(1-(4-Methyl-phenyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 106

- 45 2-(4-(4-Chlor-phenyl-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

49

Beispiel 107

2-(2-(4-Fluor-phenyl)-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 108

5 2-(3,7-Dichlor-chinolin-8-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 109

2-(5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10

Beispiel 110

2-(5-Methyl-furan-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 111

15 2-(1-(2-Chlor-phenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 112

20 2-(1-(2,4-Dichlor-phenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 113

2-(1-tert.-Butyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25 Beispiel 114

2-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 115

30 2-(4-Chlor-5-nitro-benzothiophen-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 116

2-(1-Dimethylamino-3-methoxy-isochinolin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35

Beispiel 117

2-(1-Phthalimido-butyl-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 118

40 2-(1-Methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 119

2-(1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45

50

Beispiel 120

2-(2-Dimethylamino-thiazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 121

5 2-(1-*tert.*-Butyl-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 122:

2-(3-but-2-yl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10

Beispiel 123

2-(3-*iso*-butyl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 124

15 2-(3-(4-*tert.*-Butyl-phenyl)-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

Beispiel 125

2-(3-*tert.*-Butyl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20

Beispiel 126

2-(3-Phenyl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 127

25 2-(3-*tert.*-Butyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

Beispiel 128

2-(1-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-

30 4-carbonsäureamid

Beispiel 129

2-(1-(4-Chlor-phenyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-
4-carbonsäureamid

35

Beispiel 130

2-(1-(4-Brom-phenyl)-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 131

40 2-(1-(4-Chlor-phenyl)-3,5-dimethyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-
4-carbonsäureamid

Beispiel 132

2-(1-(4-Methoxy-phenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-yl)-benz-

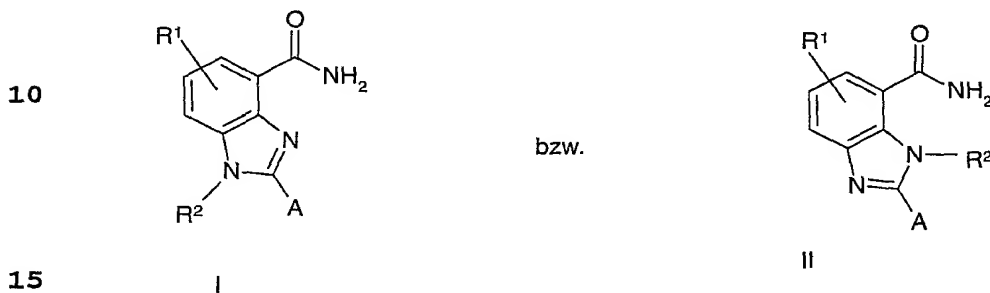
45 imidazol-4-carbonsäureamid

51

Beispiel 133

2-(4-Methyl-5-phenyl-isoxazol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 5 Eine weitere Gruppe von PARP-Inhibitoren betrifft substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II



worin

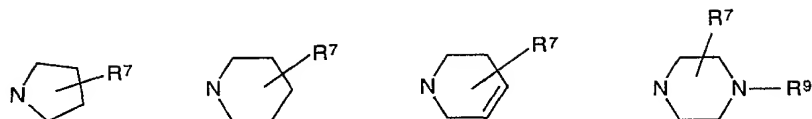
- 20 A einen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbozyklus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der zusätzlich noch einen Benzolring ankondensiert haben kann, wobei die Ringe noch mit ein oder zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R^3 sowie dem Rest R^4 substituiert sein können, und
- 25 R^1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl, wobei
- 30 R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und
- R^{13} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und
- 35 R^2 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl und
- 40 R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, OH, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl-Phenyl, $NR^{11}R^{12}$, Phenyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, CF_3 , COOH, $COOC_1$ - C_4 -Alkyl, $CONH-C_1$ - C_4 -Alkyl, $CONH_2$, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{31} substituiert sein können, und
- 45 R^{31} OH, C_1 - C_6 -Alkyl, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, $NR^{11}R^{12}$, und

52

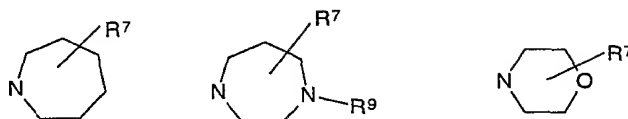
R⁴ -(O)_p-(CH₂)_q-B bedeutet, wobei

B NR⁴¹R⁴² und

5



10



bedeutet, wobei

15 p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2 oder 3 sein kann, wobei wenn q = 0 ist auch p = 0 ist, und

20 R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_r-E und

R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, SO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und -(C=N)-NHR⁸ und

25 r 0, 1, 2, 3, 4 und

E Phenyl, der noch maximal zwei Reste R⁷² tragen kann, und, wenn r = 0, 1 ist, auch NR¹¹R¹², NH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, Dihydropiperidin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₄-Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₄-Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und

35 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und

40 R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NR¹¹R¹², und

R⁷² OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NR¹¹R¹², und

45

53

- R⁸ C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl-O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- 5 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NR¹¹R¹², und
- R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei die Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein
- 10 kann, und
- R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NR¹¹R¹², und sein kann.
- 15 Bevorzugt sind bei A Carbozyklen, die mindestens einfach substituiert sind. Bevorzugte Carbozyklen sind: Tetralin, Indan, Cycloheptan, Cyclohexan, Cyclopentan, Cyclobutan und Cyclopropan.

- Bevorzugt werden die Verbindungen der Formeln I und II, wobei A
- 20 ein Cyclohexan-Ring darstellt, R¹, R² und R³ Wasserstoff darstellt und R⁴ die Bedeutung wie oben hat, wobei p 0 und 1 und q 0, 1 und 2 sind, R⁴¹ und R⁴², unabhängig voneinander, Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und Phenyl, R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₂-Alkyl-Phenyl, und R⁴ in 3-
- 25 und 4-Stellung am Cyclohexan-Ring stehen kann, wobei sowohl die cis als auch die trans-Formen oder deren Gemische eingeschlossen sind.

- Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formeln
- 30 I und II, wobei A für ein Cyclohexan-Ring steht und R¹, R² und R⁴ Wasserstoff ist und R⁴ die Bedeutung wie oben hat, wobei p 0 und 1 und q 0, 1 und 2, R⁴¹ und R⁴², unabhängig voneinander, Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R⁷ Wasserstoff, R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und Benzyl, und R⁴ in 4-Stellung am Cyclohexan-Ring
- 35 stehen kann, wobei sowohl die cis- und die trans-Formen als auch deren Gemische eingeschlossen sind.

Beispiele von PARP-Inhibitoren zu o.g. Gruppe sind:

- 40 Beispiel 1
2-(cis-4-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x
2 HCl

Beispiel 2

- 45 2(3-Methoxy-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

54

Beispiel 3

2-(4-Methoxy-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 4

5 2-(4-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yloxy)cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 5

trans-2-(4-Aminocyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10

Beispiel 6

trans-2-(4-(Aminomethyl)cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 7

15 2-(4-Methylcyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 8

2-(3-Methylcyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20 Beispiel 9

2-(2-Methylcyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 10

2-(3-Benzoyloxyamido-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

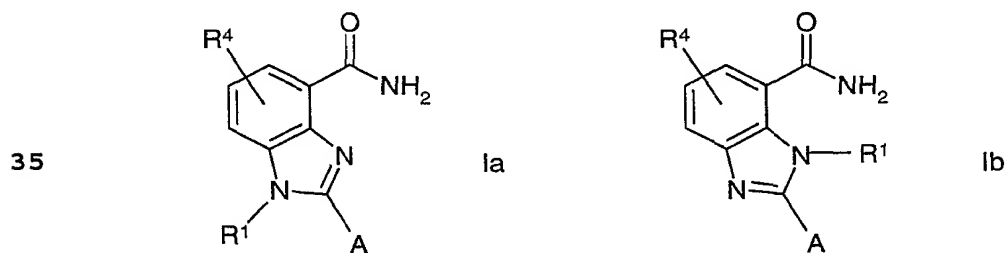
25

Beispiel 11

2-(3-Amino-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x HCl

Eine weitere Gruppe von PARP-Inhibitoren sind substituierte

30 Benzimidazole der allgemeinen Formel I



worin

40

R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR⁵ (wobei R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet), oder ein C-Atom in der Kette auch eine =O-Gruppe oder eine Gruppe NR⁸R⁹ tragen kann, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis

45

8 Ringatomen sein kann, wobei die C-Ketten in R⁸ bzw. R⁹ oder

55

der durch NR^8R^9 gebildete Ring noch einen Rest R^6 tragen kann, der unabhängig von R^2 dieselben Bedeutung wie R^2 annehmen kann und

- 5 R^4 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR^8R^9 , NH-CO-R^{10} , OR^8 , wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ bedeuten und NR^8R^9 zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest
- 10 (verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalk-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, CO-R^{41} , COOR^{41} und Phenyl) tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder Phenyl bedeuten kann und R^{41} dieselben Bedeutungen wie R^{21} annehmen kann,
- 15 A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der durch die Substituenten R^2 und R^3 substituiert ist, wobei
- 20 R^2 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, das noch mit R^{23} substituiert sein kann und ein C-Atom der Kette eine $=\text{O}$ -Gruppe tragen kann, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalk-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $-\text{CO}-(\text{NH})_{0,1}\text{-R}^{21}$, COOR^{21} und Phenyl bedeuten kann, wobei R^{21}
- 25 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalk-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Phen- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$ und Phenyl bedeuten kann und jeder Rest noch $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-R}^{23}$ tragen kann, und der jeweilige Phenylring seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann:
- 30 Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Nitro, CF_3 , Cyano, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-NR}^{24}\text{R}^{25}$, NH-CO-R^{10} , OR^{10} , COOR^{10} , $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, SO_2Ph , SO_2NH , $\text{NHSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, NHSO_2Ph und CF_3 , wobei R^{24} und R^{25} unabhängig voneinander Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ bedeuten und $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ zusammen ein
- 35 zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalk-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, CO-R^{22} , COOR^{22} (mit R^{22} gleich Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalk-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Phen- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$
- 40 und Phenyl) und Phenyl tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder Phenyl bedeuten, und
- R^{23} $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ bedeutet, wobei R^{26} und R^{27} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_0\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, wobei der Phenylring noch mit bis zu
- 45 3 Resten Cl, F, Br, J, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, CF_3 , CN, $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Phenyl}$, NO_2 , NH_2 , $\text{NHCO-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, NHCO-Phenyl , OH, $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$ substituiert sein kann,

56

und $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ auch ein cyclisches Amin mit 3 bis 8 Gliedern darstellen kann, wobei zusätzlich noch ein weiteres Heteroatom wie O, N und S enthalten sein kann und der Ring noch mit einem Rest R^{28} substituiert sein kann, wobei R^{28} $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ und $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$ sein kann,

- 5 R^3 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls durch $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ substituiertes $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalk-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls durch $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ substituiertes $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$, wobei ein C-Atom des Restes noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Nitro, CF_3 , Cyano, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-NR}^{32}\text{R}^{33}$, NH-CO-R^{10} , OR^{10} , COOR^{10} ,
10 $\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, SO_2Ph , CH_3 , SO_2NH , $\text{NHSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, NHSO_2Ph und CF_3 , wobei R^{32} und R^{33} unabhängig voneinander Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ bedeuten und $\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,
15 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalk-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, CO-R^{31} , COOR^{31} und Phenyl tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder Phenyl bedeuten, und R^{31} die selbe Bedeutung wie R^{21} annehmen kann,

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und
25 diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 Wasserstoff bedeutet.

30 Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^2 Wasserstoff bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin
35 R^4 Wasserstoff bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^3 an den Stickstoff von A gebunden ist.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin
40 R^3 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Benzyl und Phenethyl bedeutet.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 , R^2 und R^4 Wasserstoff und A Piperidin, das mit der 4-Stellung am Benzimidazol gebunden ist, sind und
45 R^3 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Benzyl und Phenethyl bedeutet und in 1-Stellung am Piperidin-Ring gebunden ist.

57

Die jeweiligen Bedeutungen von R^5 bis R^{10} sind in den Resten R^1 bis R^4 unabhängig voneinander.

Die bevorzugte Bedeutung von NR^8R^9 , $NR^{24}R^{25}$ und $NR^{32}R^{33}$ als
5 zyklisches Amin sind Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin und Homopiperazin. Bevorzugterweise kann bei Piperazin und Homopiperazin der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalk- C_1 - C_4 -Alkyl, $CO-R^7$ und Phenyl tragen.

10 Die bevorzugte Bedeutung von A ist Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin oder Homopiperazin.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A Piperazin oder Piperidin bedeutet.

15

Beispiele zu der vorgenannten Gruppe sind im folgenden aufgeführt:

Beispiel 1

20 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 2

2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25 Beispiel 3

2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 4

2-(N-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30

Beispiel 5

2-Piperidin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 6

35 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 7

2(N-Benzylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

Beispiel 8

2(N-Methylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 9

45 2-Piperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

58

Beispiel 10

2(N-Propylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 11

5 2(N(3-Phenylprop-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2HCl

Beispiel 12

2(N-Benzoylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10

Beispiel 13

2(N-Benzylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 14

15 2(1(1-Methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 3 HCl

Beispiel 15

2(N-n-Pentylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20

Beispiel 16

2(N-Isobut-1-yl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 17

25 2(N-n-Butylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x HCl

Beispiel 18

2(N-(3-Methyl-but-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x HCl

30

Beispiel 19

2(1,4-Dimethylpiperazin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x 2 HCl

35 Beispiel 20

2-Piperazin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 21

2(N-Isopropylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40 x HCl

Beispiel 22

2(4-(2-Ethyl-prop-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45

59

Beispiel 23

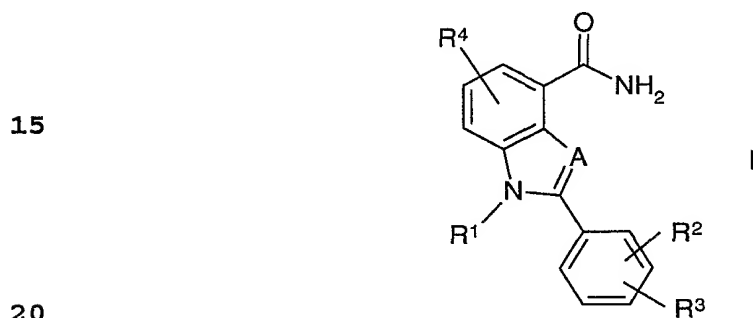
2(1,4-Dibenzylpiperazin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x 2 HCl

5 Beispiel 24

2(N-Benzylpiperidin-4-yl)-1-(1-benzylpiperidin-4-ylcarbonyl)-
benzimidazol-4-carbonsäureamid

Eine weitere Gruppe von PARP-Inhibitoren sind substituierte

10 2-Phenylbenzimidazole und 2-Phenylindole der allgemeinen
Formel I:



worin

A N oder CH bedeutet,

25

R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei
ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR¹¹ oder eine Gruppe R⁵
tragen kann, wobei

30 R¹¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, und

R² Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unver-
zweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CF₃, CN, NR²¹R²², NH-CO-R²³,
OR²¹, wobei

35

R²¹ und R²² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
bedeuten und

R²³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

40

R³ -(CH₂)_q-NR³¹R³², (CH₂)_q-NR³³R³⁴ bedeutet, wobei q 0, 1, 2 oder 3
sein kann,

R³¹ bedeutet Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_rNR³³R³⁴

45

60

R₃₂ bedeutet (CH₂)_rNR³³R³⁴,

5 worin bei R³¹ und R³² unabhängig voneinander r 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet und R³³ und R³⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, zusammen mit dem Stickstoff gleich einem Ring 3 bis 8 Atomen, der ein zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus O, N-C₁-C₄-Alkyl, N-C₀-C₂-Phenyl oder NH tragen kann, Phenyl-C₁-C₄-Alkyl, wobei der Phenylring mit bis zu 3 gleichen oder
 10 verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, Halogen, Nitro, SO₂NR³⁵R³⁶ (mit R³⁵, R³⁶ unabhängig voneinander gleich Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder zusammen mit dem Stickstoff gleich einem Ring 3 bis 8 Atomen, der ein zusätzliches Heteroatom ausgewählt aus O, S, SO₂, N-C₁-C₄-Alkyl, N-C₀-C₂-Phenyl oder NH tragen kann), C₁-C₄-Alkoxy, S(O)₀₋₂-R³⁷ (mit R³⁷ gleich Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl).
 15 CF₃, (CH₂)₀₋₄-COR³⁷, (CH₂)₀₋₄NR³⁵R³⁶, (CH₂)₀₋₄CONR³⁵R³⁶, (CH₂)₀₋₄OR³⁷-CH₂COOR³⁷,

20 R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom Fluor, Nitro, Cyano, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, OR⁴¹, wobei

R⁴¹ und R⁴² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

25 R⁴³ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

Bevorzugte Positionen für den Rest R² in der allgemeinen Formel I sind die 3-Position und die 4-Position zum Benzimidazolring. Für den Rest R³ ist ebenfalls die 3-Position oder 4-Position zum
 30 Benzimidazolring bevorzugt.

Die bevorzugte Bedeutung von A ist Stickstoff.

35 Die bevorzugte Bedeutung von R¹ ist Wasserstoff.

Die bevorzugte Bedeutung von R² ist Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CN, NH₂, O-C₁-C₄-Alkyl. Besonders bevorzugt ist R² gleich Wasserstoff.

40 Die bevorzugte Bedeutung für R³ ist (CH₂)_{1,2}NR³⁵R³⁶ und N(R³⁷)-(CH₂)₂₋₃NR³⁵R³⁶, worin R³⁷ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl sein kann, R³⁵ und R³⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und zusammen als NR³⁵R³⁶ auch cyclische aliphatische Amine wie Piperidin, Pyrrolidin, Azepin und Piperazin sein
 45 können, wobei das Piperazin am zweiten N-Atom noch mit Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann.

61

Die bevorzugte Bedeutung von R⁴ ist Wasserstoff.

Ganz besonders bevorzugt sind die jeweiligen Kombinationen der obigen bevorzugten Bedeutungen.

5

Beispiele für PARP-Inhibitoren der Gruppe sind:

Beispiel 1

2(4-(N,N-2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yl-methylamino)phenyl)benz-
10 imidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 2

2(4-(N,N-2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl-methylamino)phenyl)benz-
imidazol-4-carbonsäureamid

15

Beispiel 3

2(3(2(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-4-nitrophenyl)benzimidazol-4-
carbonsäureamid

- 20 Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Formulierungen können wie üblich zusammengesetzt sein und zur Behandlung, der Pflege und der Reinigung der Haut oder der Haare und als Schminkprodukt in der Kosmetik dienen. Sie enthalten bevorzugt 1 μ g/100 g bis 10 Gew.-% des Wirkstoffs. Die Zusammensetzung
25 richtet sich dabei nach der Effektivität des Inhibitors, den Penetrationseigenschaften der Wirksubstanz durch das Stratum Corneum und ihrer Fähigkeit in der Haut ein Depot zu bilden.

- Die erfindungsgemässe Anwendung des PARP-Inhibitors erfolgt
30 vorteilhaft durch regelmässige Applikation, z.B. in Form einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung, über eine Zeitspanne hinweg. Diese richtet sich nach dem angestrebten Ziel, d.h. die Zeitspanne kann sich über die Lebenszeit des Anwenders erstrecken, bevorzugt über eine Zeitspanne bis zu drei Monaten,
35 besonders bevorzugt über eine Woche bis zwei Monate, wenn es das Ziel ist, ein Depot in der Haut aufzubauen. Für eine After-Sun Anwendung gilt als Anwendungsdauer im Sinne der Erfindung die einmalige Applikation, bevorzugt jedoch eine Zeitspanne von mindestens einem Tag, besonders bevorzugt über drei Tage bis
40 drei Monate, besonders bevorzugt über eine bis zwei Wochen.

- Es ist im Sinne der Erfindung empfehlenswert, die kosmetische oder dermatologische Zubereitung der PARP-Inhibitoren in einer Menge von 0,1 μ g/cm² bis 2 mg/cm², zwischen einmal pro Woche
45 und 4 bis 5 mal täglich, vorzugsweise 3 mal pro Woche bis 3 mal täglich, besonders bevorzugt ein bis zwei mal täglich, topisch anzuwenden.

62

Zur Bestimmung der Effektivität der Wirksubstanz können sowohl die Ki- als auch die entsprechenden IC⁵⁰-Werte herangezogen werden. Im Sinne der Erfindung ist es hierbei wichtig zu berücksichtigen, dass für eine After-Sun Anwendung die Bestimmung eines
5 IC50-Wertes so erfolgt, dass der Wirkstoff erst nach der jeweils relevanten Zeit zugeführt wird. Für After-Sun Anwendungen vorgesehene Wirkstoffe besitzen vorteilhaft Penetrationseigenschaften, die ein rasches Eindringen der Substanz in die Haut ermöglichen. Dagegen ist für Anwendungen mit "präkonditionieren-
10 dem" Charakter eine schnelle Penetration unwichtig, aber die Fähigkeit, in der Haut ein Depot aufzubauen, von Vorteil.

Überraschenderweise ist bei erfindungsgemäßer Anwendung des Wirkstoffes eine wirksame Behandlung aber auch Vorbeugung von
15

- vorzeitig gealterter Haut (z. B. Falten, Altersflecken, Teleangiektasien, Pigmentstörungen) und/oder vorzeitig gealterten Hautanhangsgebilden
- 20 - strahlungsbedingten Hautschäden oder strahlungsbedingten negativen Veränderungen der Haut und/oder der Hautanhangsgebilde
- umweltbedingten (Ozon, freie Radikale, Singulett-Sauerstoff, reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffverbindungen, Zigarettenrauch, Toxine) Hautschäden oder umweltbedingten negativen
25 Veränderungen der Haut und/oder der Hautanhangsgebilde
- lichtempfindlichen, entzündlichen, erythematösen, allergischen oder autoimmunreaktiven Veränderungen der Haut und/oder
30 der Hautanhangsgebilde (insbesondere Akne, fettige oder trockene Haut, Keratosen, Rosaceae, Dermatosen, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Photodermatosen, polymorphe Lichtdermatose)
- 35 - defizitären, sensitiven oder hypoaktiven Zuständen der Haut und/oder der Hautanhangsgebilde
- Juckreiz
- 40 - trockenen Hautzuständen und Hornschichtbarrierestörungen
- Haarausfall und verringertem Haarwachstum
- 45 möglich.

63

Der erfindungsgemäße Wirkstoff bzw. erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen dienen aber auch in über- raschender und nicht vorhersehbarer Weise zur

- 5 - Beruhigung von empfindlicher und gereizter Haut
- Regulation der Kollagen-, Hyaluronsäure-, Elastinsynthese
- Stimulation der DNA-Synthese, insbesondere bei defizitären
10 oder hypoaktiven Hautzuständen
- Regulation der Transkription und Translation matrixabbauender Enzyme, insbesondere der MMPs
- 15 - Steigerung der Zellerneuerung und Regeneration der Haut
- Steigerung der hauteigenen Schutz- und Reparaturmechanismen für DNA, Lipide und/oder Proteine
- 20 - Vor- und Nachbehandlung bei chirurgischen Eingriffen, insbesondere um Hautreizungen entgegenzuwirken und die Regenerationsprozesse der verletzten Haut zu fördern.

Zur Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und
25 dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

- Beispielsweise werden die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in
30 kosmetischen Mitteln zur Reinigung der Haut, wie Stückseifen, Toilettenseifen, Kernseifen, Transparentseifen, Luxusseifen, Deo- seifen, Cremeseifen, Babyseifen, Hautschutzseifen, Abrasivseifen, Syndets, flüssige Seifen, pastöse Seifen, Schmierseifen, Wasch- pasten, flüssige Wasch-, Dusch- und Badepräparaten z.B. Wasch-
35 lotionen, Duschbädern, Duschgelen, Schaumbädern, Cremeschaum- bädern, Ölbädern, Badeextrakten, Scrubpräparate, in-situ Produkte, Rasierschäumen, Rasierlotionen, Rasiercremes ein- gesetzt.
- 40 Weiterhin eignen sie sich für hautkosmetische Zubereitungen wie W/O- oder O/W-Haut- und Körpercremes, Tag- und Nachtcremes, Augencremes, Lichtschutzmittel, After Sun Produkte, Handpflege- produkte, Gesichtcremes, Multiple Emulsionen, Gelees, Mikro- emulsionen, Liposomenpräparate, Niosomenpräparate, Antifalten-
45 cremes, Gesichtöle, Lipogele, Sportgele, Feuchthaltecremes, Bleichcremes, Vitamincremes, Hautlotionen, Pflegelotionen, Ampullen, After Shave Lotionen, Pre-Shaves, Feuchthalte- lotionen,

64

Bräunungslotionen, Cellulitecremes, Depigmentierungsmittel, Massagepräparate, Körperpuder, Gesichtswasser, Gesichtsmasken, Deodorantien, Antitranspirantien, Nose-Strips, Antiaknemittel, Repellent, Rasiermittel, Haarentfernungsmittel, Intimpflege-
5 mittel, Fußpflegemittel, Babypflegemittel und andere.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in kosmetischen Mitteln für die Haarpflege wie Haarkuren, Haarlotionen, Haar-
spülungen, Haaremulsionen, Spitzenfluids, Egalisierungsmittel
10 für Dauerwellen, Hot-Oil-Treatmentpräparate, Conditioner, Fest-
igerlotionen, Shampoos, Haartönungs- und -färbemittel, Haar-
sprays, Fönlotionenfestiger, Glanzsprays, Haarbrillantine, Haar-
stylingprodukte, Haarwasser, Alopeciepflegemitteln und andere
verwendet werden.

15

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eignen sich auch für die Anwendung in kosmetischen Zubereitungen für die dekorative Kosmetik, beispielsweise als Make-up, Puder, Rouge, Lidschatten, Kajalstifte, Eyeliner, Eyefoundationcreme, Lippenstifte, Augen-
20 brauenstifete, Konturenstift, Abdeckstifte, Theaterschminke, Mascara, Wimpertönung, -färbung, Abschminkprodukte und andere.

Die kosmetischen, hygienischen, dermatologischen oder pharmazeutischen Zubereitungen können je nach Anwendungsgebiet als
25 Spray (Pumpspray oder Aerosol), Schaum, Gel, Gelspray, Lotion, Creme, Mousse, Salbe, Suspensionen oder Pulver zubereitet werden.

Es ist auch vorteilhaft, die Wirkstoffe in verkapselter Form darzureichen, z.B. als Celluloseverkapselung, in Gelatine, mit
30 Polyamiden, in Niosomen, Wachsmatrices, mit Cyclodextrinen oder liposomal verkapselt.

Erfindungsgemäße Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen ver-
35 wendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, Avivagemittel, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder
40 dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Lösungsvermittler, Elektrolyte, organische Säuren, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Erfindungsgemäß können die Zubereitungen zusätzlich zu den
45 genannten Wirkstoffen weitere Verbindungen enthalten die anti-oxidativ, als Radikalfänger, hautbefeuchtend oder -feuchthaltend, antierythematös, antientzündlich oder antiallergisch wirken, um

65

deren Wirkung zu ergänzen oder zu verstärken. Insbesondere können diese Verbindungen ausgewählt werden aus der Gruppe der Vitamine, Pflanzenextrakte, Alpha- und Betahydroxysäuren, Ceramide, anti-inflammatorischen, anti-mikrobiellen oder

- 5 UV-filternden Substanzen, sowie deren Derivaten und Mischungen daraus.

Vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin,

- 10 Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate
- 15 (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioedoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze,
- 20 Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen
- 25 verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis ∞ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, unge-
- 30 sättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und
- 35 Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoe-harzes, Rutinsäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Norihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Sesamol, Sesamolin, Zink und dessen Derivate
- 40 (z.B. ZnO, ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

66

Die Menge der vorgenannten Antioxidantien in den Zubereitungen, alleine oder in Kombination, beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%.

- 5 Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UV-B- und/oder UV-A-Bereich absorbieren.

- Es ist weiterhin vorteilhaft, zusätzliche öllösliche organische
- 10 UV-A-Filter und/oder UV-B-Filter in der Lipidphase und/oder wasserlösliche organische UV-A-Filter und/oder UV-B-Filter in der wäßrigen Phase einzusetzen, wobei die Gesamtmenge der Filter-substanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 15 Gew.-%, insbesondere 1 bis 10 Gew.-% beträgt, bezogen auf das
- 15 Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen.

- Lichtschutzmittel, die alleine oder als Gemisch zusammen mit den
- 20 Verbindungen der Formel I verwendet werden können sind z.B.

Tabelle 1

	Nr.	Stoff	CAS-Nr. (=Säure)
25	1	4-Aminobenzoessäure	150-13-0
	2	3-(4'-Trimethylammonium)-benzylidenbornan-2-on-methylsulfat	52793-97-2
	3	3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-salicylat (Homosalatum)	118-56-9
30	4	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Oxybenzonum)	131-57-7
	5	2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre Kalium-, Natrium- u. Triethanolaminsalze	27503-81-7
35	6	3,3'-(1,4-Phenylendimethin)-bis(7,7-dimethyl- 2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-methansulfonsäure) und ihre Salze	90457-82-2
	7	4-Bis(polyethoxy)amino-benzoessäurepolyethoxy- ethylester	113010-52-9
	8	4-Dimethylamino-benzoessäure-2-ethylhexylester	21245-02-3
40	9	Salicylsäure-2-ethylhexylester	118-60-5
	10	4-Methoxy-zimtsäure-2-isoamylester	71617-10-2
	11	4-Methoxy-zimtsäure-2-ethylhexylester	5466-77-3
	12	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon-5-sulfonsäure- (Sulisobenzonum) und das Natriumsalz	4065-45-6
45	13	3-(4'-Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und Salze	58030-58-6
	14	3-Benzylidenbornan-2-on	16087-24-8
	15	1-(4'-Isopropylphenyl)-3-phenylpropan-1,3-dion	63260-25-9

67

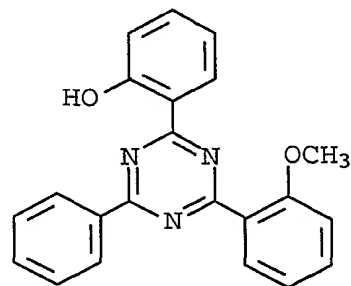
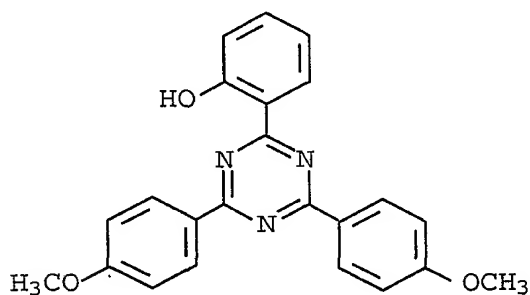
	16	4-Isopropylbenzylsalicylat	94134-93-7
	17	2,4,6-Triänilin-(o-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin	88122-99-0
	18	3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihr Ethylester	104-98-3
5	19	Menthyl-o-aminobenzoate oder: 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-2-aminobenzoate	134-09-8
	20	Glyceryl p-aminobenzoat oder: 4-Aminobenzoesäure-1-glyceryl-ester	136-44-7
10	21	2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon (Dioxybenzone)	131-53-3
	22	2-Hydroxy-4-methoxy-4-methylbenzophenon (Mexenon)	1641-17-4
	23	Triethanolamin Salicylat	2174-16-5
	24	Dimethoxyphenylglyoxalsäure oder: 3,4-dimethoxy-phenyl-glyoxal-saures Natrium	4732-70-1
15	25	3-(4'Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und seine Salze	56039-58-8
	26	2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon	131-55-5
	27	2,2'-Methylen-bis-[6(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)phenol]	103597-45-1
20	28	2,2'-(1,4-Phenylen)-bis-1H-benzimidazol-4,6-di-sulfonsäure, Na-Salz	180898-37-7
	29	2,4-bis-[4-(2-Ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl-6-(4-methoxyphenyl)-(1,3,5)-triazin	187393-00-6
	30	3-(4-Methylbenzyliden)-campher	36861-47-9
25	31	4-Bis (polyethoxy)paraaminobenzoesäurepoly-ethoxyethylester	113010-52-9
	32	2,4-Dihydroxybenzophenon	131-56-6
	33	2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'-dinatriumsulfonat	3121-60-6

30 Weitere kombinierbare Lichtschutzmittel sind u.a. folgende Verbindungen:

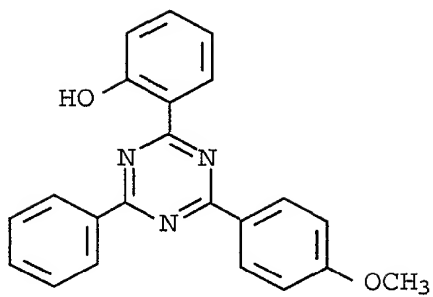
35

40

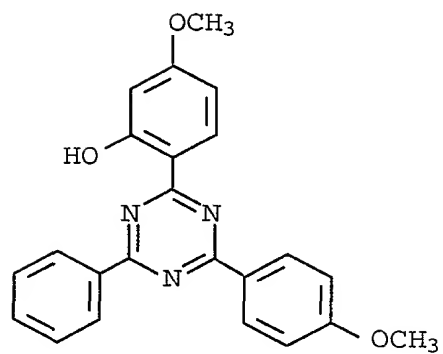
45



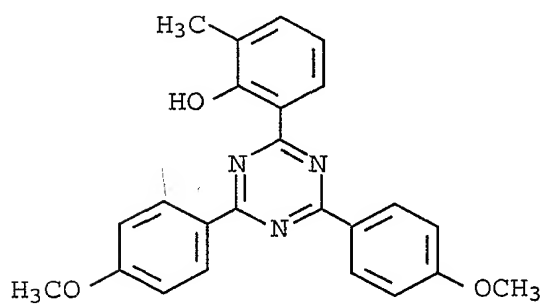
5



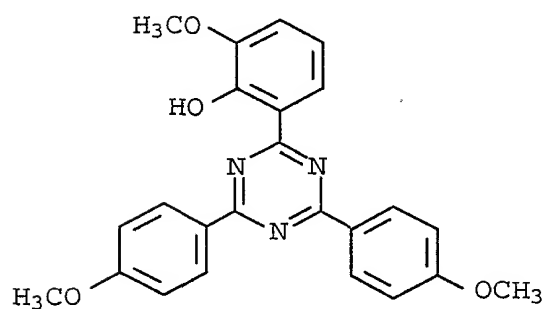
10



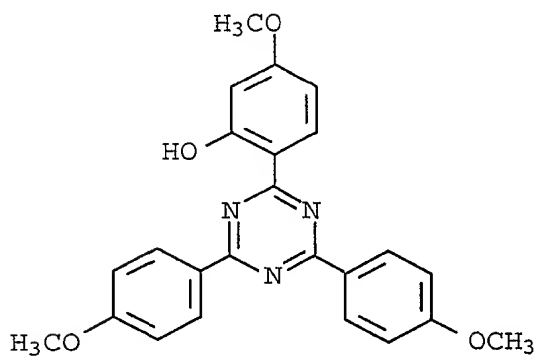
15



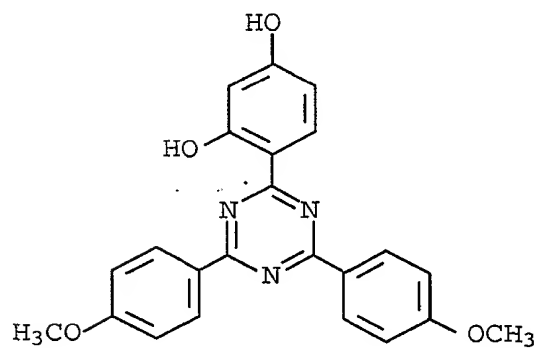
20



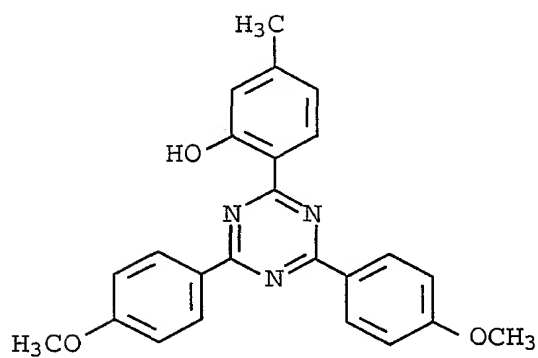
25



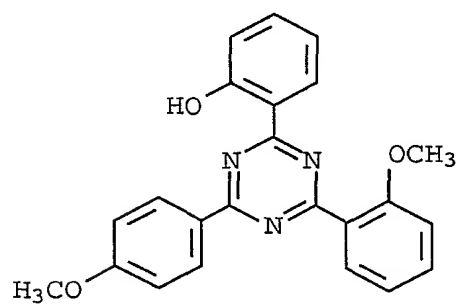
30



35

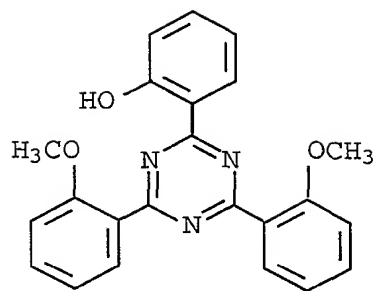


40

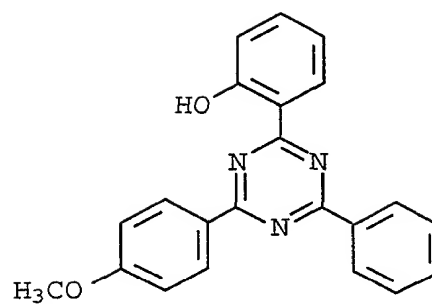


45

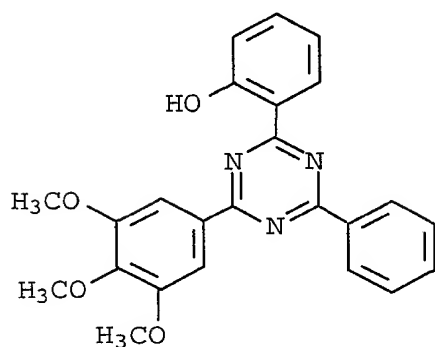
5



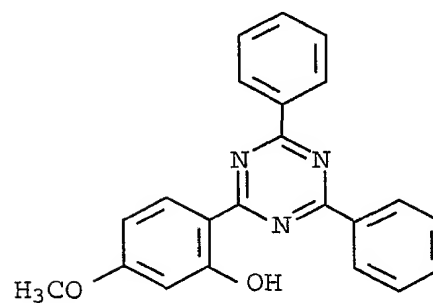
10



15

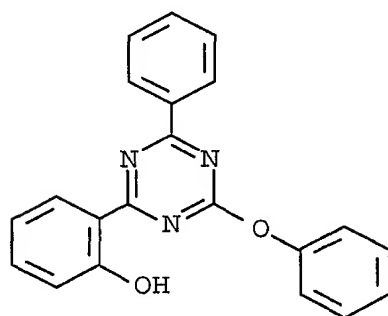


20

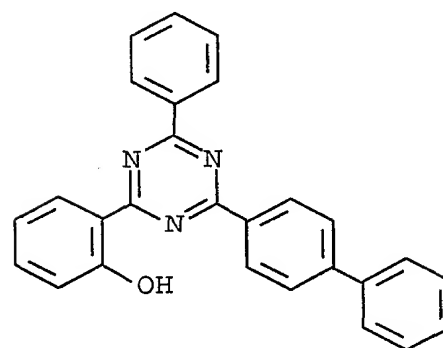


25

30

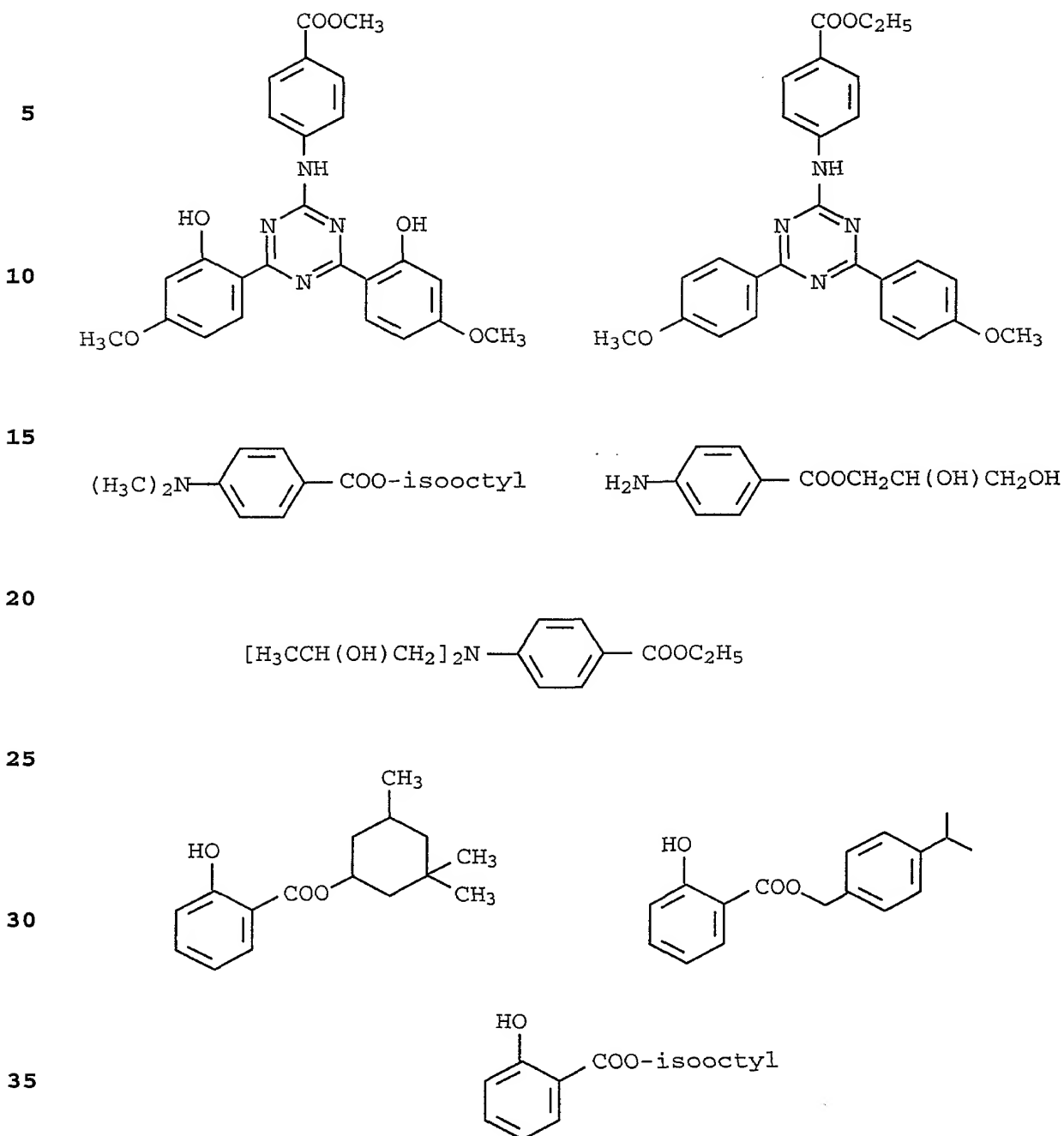


35



40

45



Die Liste der genannten UV-Filter, die in Kombination mit den
 40 erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen verwendet werden können,
 soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Die Gesamtmenge der Filtersubstanzen beträgt in der Regel
 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 15 Gew.-%, ins-
 45 besondere 1 bis 10 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht
 der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu
 stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten
 Strahlung schützen.

71

- Die Lipidphase wird vorteilhaft gewählt aus der Substanzgruppe der Mineralöle, Mineralwachse, verzweigte und/oder unverzweigte Kohlenwasserstoffe und -wachse, Triglyceride gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter C₈-C₂₄-Alkan-
- 5 carbonsäuren; sie können ausgewählt werden aus synthetischen, halbsynthetischen oder natürlichen Ölen wie Olivenöl, Palmöl, Mandelöl oder Mischungen; Öle, Fette oder Wachse, Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unver-
- 10 sättigten, verzweigten und/oder unverzweigten C₃-C₃₀-Alkancarbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten C₃-C₃₀-Alkoholen, aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten C₃-C₃₀-Alkoholen, beispielhaft Isopropylmyristat, Isopropylstearat, Hexyldecylstearat, Oleyl-
- 15 Gemische solcher Ester wie Jojobaöl, Alkylbenzoate oder Silikon-öle wie z.B. Cyclomethicon, Dimethylpolysiloxan, Diethylpolysiloxan, Octamethylcyclotetrasiloxan sowie Mischungen daraus oder Dialkylether.
- 20 Die wässrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykolmonoethylether.
- 25 Als Emulgatoren kommen vorzugsweise bekannte W/O- daneben aber auch O/W-Emulgatoren wie Polyglycerinester, Sobitanester oder teilveresterte Glyceride in Betracht.
- Als geeignete Lösungsvermittler sind insbesondere ethoxylierte
- 30 Sorbitanester, ethoxylierte Lanolinalkohole und ethoxyliertes Rizinusöl zu nennen.
- Übliche native und synthetische Verdickungsmittel bzw. Gelbildner in Formulierungen sind vernetzte Polyacrylsäuren und deren
- 35 Derivate, Polysaccharide wie Xanthan Gum oder Alginate, Carboxymethylcellulose oder Hydroxycarboxymethylcellulose, Hydrokolloide wie Gummi Arabicum oder Motmorillonitmineralien wie Bentonite oder Fettalkohole, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon.
- 40 Als Treibmittel für erfindungsgemäße Aerosole kommen die üblichen Treibmittel in Frage, beispielhaft Propan, Butan, Pentan und andere.

72

Beispiele kosmetischer Zubereitungen

	Formulierungstyp	Anwendungsbereich	Beispiel No
5			
	O/W-Emulsion	Soft Skin Lotion	1
	W/O-Emulsion	Hand Protection Cream	2
		Sun Care Lotion	3
	Multiple Emulsion	W/O/W-Emulsion	4
10	Mikroemulsion	Microemulsion	5
	Hydrophiles Gel	Liposomengel	6
	Lipophiles Gel	Blunted Oil Gel	7
		Oil Gel	8
	Stiftformulierung	Sun Care Lip Protection Stick	9
15	Wässrige Kosmetika	Cooling Body Splash	10
	Dekorative Kosmetik	Make up	11
		Liquid Make up	12
	Öle	Sun Care Oil	13
	Körperreinigungsmittel	Facial Scrub Cleanser	14
20	Haarnachbehandlungs-mittel rinse-off	Conditioner	15
	Haarnachbehandlungs-mittel leave-in	Hair Wax	16
		Anti-Dandruff Hair Tonic	17
	Aerosol	Foot Deo Spray	18
25		Hair Spray	19

Beispiel 1

Soft Skin Fluid

	% W/W
30	Ceteareth-6 and Stearyl Alcohol
	2,50
	Ceteareth-25
	2,50
	Hydrogenated Coco-Glycerides
	1,50
	PEG-40 Dodecyl Glycol Copolymer
	3,00
	Dimethicone
	3,00
	Phenethyl Dimethicone
	2,00
35	Cyclomethicone
	1,00
	Cetearyl Octanoate
	5,00
	Avocado Oil
	1,00
	Sweet Almond Oil
	2,00
	Wheat Germ Oil
	0,80
40	Panthenol USP
	1,00
	Phytantriol
	0,20
	Tocopheryl Acetat
	0,30
	Propylene Glycol
	5,00
	Parfum
	q.s.
	Preservative
	q.s.
45	PARP-Inhibitor
	q.s.
	Aqua
	69,20

Beispiel 2

Hand Protection Cream

	% W/W
Cetearyl Alcohol	1,00
5 Glyceryl Stearate	1,50
Stearyl Alcohol	1,50
Cetyl Palmitat	2,00
Tocopheryl Acetate	0,50
Dimethicone	8,00
Ceteareth-6 and Stearyl Alcohol	3,00
10 Octyl Methoxycinnamate	5,00
Propylenglycol	8,00
Panthenol	1,00
Evening Primrose Oil	3,00
PEG-7 Hydrogenated Castor Oil	6,00
15 Glyceryl Oleate	1,00
Phenethyl Dimethicone	3,00
Beeswax	1,50
Locust Bean Gum	0,80
Silkpowder	0,80
Preservative	q.s.
20 Parfum	q.s.
Borax	0,10
PARP-Inhibitor	q.s.
Aqua	52,30

25

Beispiel 3

Sun Care Lotion

	% W/W
PEG-7 Hydrogenated Castor Oil	6,00
30 PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	0,50
Isopropyl Palmitate	7,00
PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer	2,00
Jjoba Oil	3,00
Magnesium Stearate	0,60
Octyl Methoxycinnamate	8,00
35 C 12-15 Alkyl Benzoate	5,00
Titanium Dioxide	4,00
Propylene Glycol	5,00
EDTA	0,20
Preservative	q.s.
40 Aqua	57,20
Sodium Ascorbyl Phospate	1,00
Tocopheryl Acetate	0,50
PARP-Inhibitor	q.s.
Parfum	q.s.

45

74

Beispiel 4

Multiple Emulsion

	% W/W
Mineral Oil	7,50
5 Cetearyl Octanoate	2,50
Aluminium Stearate	0,25
Magnesium Stearate	0,25
Microdristalline Wax H	0,50
Cetearyl Alcohol	1,00
Lanolin Alcohol	1,50
10 Mineral Oil and Lanolin Alcohol	1,50
PEG-7 Hydrogenated Castor Oil	0,75
PEG-45 / Dodecyl Glycol Copolymer	2,00
Ceteareth-6 and Stearyl Alcohol	2,00
Ceteareth-25	2,00
15 Trilauret-4 Phosphat	1,00
Hydroxyethylcellulose	0,20
Propylenglycol	7,50
Magnesium Sulfate	0,25
PARP-Inhibitor	q.s.
20 Water	69,30

Beispiel 5

Microemulsion

	% W/W
25 Ceteareth-25	13,00
PEG-7 Glyceryl Cocoate	20,00
Octyl Dodecanol	5,00
Preservative	q.s.
PARP-Inhibitor	q.s.
30 Aqua	62,00

Beispiel 6

Liposomengel

	% W/W
35 PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	1,00
Bisabolol rac.	0,10
Propylene Glycol	8,00
Panthenol	0,50
Water and Tocopheryl Acetate and	3,00
40 Polysorbate 80 and Caprylic/Capric Triglyceride and Lecithin	
Preservative	q.s.
Parfum	q.s.
Carbomer	0,50
PARP-Inhibitor	q.s.
45 Triethanolamine	0,70
Aqua	86,30

75

Beispiel 7
Blunted Oil Gel

	% W/W
Silica	5,00
5 Dimethicone	10,00
Cetearyl Octanoate	40,00
Caprylic / Capric Triglyceride	8,00
Phenethyl Dimethicone	2,00
Mineral Oil	28,50
Sweet Almond Oil	5,00
10 Phytantriol	0,30
PARP-Inhibitor	q.s.
Tocopherol	0,50
Parfum	1,00

15
Beispiel 8
Oil Gel

	% W/W
Silica	5,00
20 Dimethicone	10,00
Cetearyl Octanoate	30,00
Caprylic / Capric Triglyceride	10,00
Isopropylmyristate	5,00
Phenethyl Dimethicone	5,00
Mineral Oil	28,20
25 Jojoba Oil	5,00
Phytantriol	0,30
PARP-Inhibitor	q.s.
Tocopherol	0,50
Parfum	1,00

30

Beispiel 9
Sun Care Lip Protection Stick

	% W/W
35 Beeswax	12,00
Hydrogenated Coco Glycerides	5,00
Ricinus Oil	40,00
Isopropylpalmitate	10,00
Mineral Oil	10,00
Candellila Wax	8,00
40 Phenethyl Dimethicone	5,00
PARP-Inhibitor	q.s.
Petrolatum	5,00
Benzophenone-3	5,00

45

76

Beispiel 10

Cooling Body Splash

	% W/W
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	2,00
5 Menthyl Lactate	0,20
Alcohol	5,00
PEG-7 Glyceryl Cocoate	2,00
Witch Hazel	5,00
Allantoin	0,10
Bisabolol rac.	0,20
10 Propylenglycol	5,00
Panthenol USP	0,50
Lactic Acid (80%ig)	0,20
PARP-Inhibitor	q.s.
Parfum	q.s.
15 Aqua	79,80

Beispiel 11

Make-up

	% W/W
20 Ceteareth-6 and Stearyl Alcohol	9,00
Dimethicone	5,00
Cetearyl Octanoate	8,00
Macadamia Nut Oil	5,00
Propylenglycol	5,00
25 Aqua	53,00
Sicovit White E 171	8,00
Sicomet Brown 70 13E 3717	2,00
PARP-Inhibitor	q.s.
Parfum	q.s.
30 Benzophenone-3	5,00

Beispiel 12

Fluid Make-up

	% W/W
35 Ceteareth-6 and Stearyl Alcohol	7,00
Ceteareth-25	5,00
Dimethicone	5,00
Cetearyl Octanoate	8,00
Macadamia Nut Oil	5,00
40 Propylenglycol	5,00
Aqua	53,00
Sicovit Weiss E 171	8,00
Sicomet Braun 70 13E 3717	1,00
PARP-Inhibitor	q.s.
45 Parfum	q.s.
Benzophenone-3	5,00

Beispiel 13
Sun Care Oil

	% W/W
Cetearyl Octanoate	40,00
5 Caprylic/Capric Triglyceride	28,70
Evening Primrose Oil	3,00
Macadamia Nut Oil	5,00
Isopropylpalmitate	5,00
Dimeticone	3,00
Octyl Methoxycinnamate	8,00
10 Octocrylene	5,00
Benzophenone-3	2,00
Phytantriol	0,10
PARP-Inhibitor	q.s.
Tocopheryl Acetate	0,20
15 Parfum	q.s.

Beispiel 14
Facial Scrub Cleanser

	% W/W
20 Water	65,60
Cocoamidopropyl Betain	5,00
Potassium Coco-Hydrolyzed Animal Protein	8,00
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	2,00
Polyquaternium-44	7,70
25 Bisabolol rac.	0,20
Panthenol	1,00
Parfum	0,50
Hydroxyethyl Cellulose	2,00
PARP-Inhibitor	q.s.
Propylenglycol	5,00
30 Jojoba Wax	3,00

Beispiel 15
Conditioner

	% W/W
35 Ceteareth-6 and Stearyl Alcohol	2,00
Ceteareth-25	1,00
Cetearyl Octanoate	6,00
Ceteareth-3	2,00
Cetearyl Alcohol	6,00
40 Phytantriol	1,00
Propylene Glycol	5,00
Polyquaternium-11	5,00
Panthenol	1,00
Retinyl Acetate	0,50
Parfum	q.s.
45 PARP-Inhibitor	q.s.
Preservative	q.s.
Aqua	70,50

78

Beispiel 16

Hair Wax

	% W/W
Polyethylenglycol-6	30,00
5 Polyethylenglycol-75	45,00
Paraffinum Liquidum	0,50
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	1,00
Glycerin	15,00
Benzophenone-3	2,00
Phytantriol	0,10
10 PARP-Inhibitor	q.s.
Parfum	q.s.
Aqua	6,40

15 Beispiel 17

Anti-Dandruff Hair Tonic

	% W/W
Alcohol	45,00
Aloe Vera (10fach Konz.)	1,00
Panthenol	1,00
20 Tocopheryl Acetat	0,50
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	0,50
Allantoin	0,10
Hydrolyzed Animal Protein	1,50
1-(4-Chlorphenoxy)-1-(1H-imidazolyl)-	0,30
25 3,3-dimethyl-2-butanon	
Parfum	0,10
PARP-Inhibitor	q.s.
Aqua	50,00

30 Beispiel 18

Foot Deo Spray

	% W/W
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	0,80
Alcohol	20,00
35 Farnesol	0,12
Menthyl Lactat	0,08
1,2 Propylenglycol	3,20
Benzophenone-4	1,20
PEG-7 Glyceryl Cocoate	0,80
Parfum	q.s.
40 PARP-Inhibitor	q.s.
Aqua	13,80
Butan	60,00

79

Beispiel 19

Hair Spray

	% W/W
Aminomethyl Propanol	0,40
5 Dimethicone Copolyol	0,030
Alcohol	43,67
Pentane	14,20
Acrylates/Acrylamide Copolymer	3,40
Parfum	q.s.
PARP-Inhibitor	q.s.
10 Butane	2,40
Iso-Butane	35,90

- Beispiel 20 "Überprüfung der Wirksamkeit von PARP Inhibitoren
15 in Zellkulturmodellen für den UV-bedingten Zelltod"

PARP Inhibitoren vermögen Zellen vor den Auswirkungen von UV Strahlung zu schützen. Dies wurde *in vitro* unter Verwendung von Melanomzellen (Zelllinie C32; ATCC Nummer: CRL-1585, humanes
20 amelanotisches Melanom; Herkunftsorgan: Haut; Chen TR. J. Natl. Cancer Inst. 61: 277-284, 1978; Chen TR and Shaw MW. Cancer Res. 33: 2042-2047, 1973) und HEK293 Zellen (ATCC Nummer: CRL-1573, humane embryonale Nierenepithelzellen; transformiert mit Adenovirus 5 DNA) demonstriert. C32 Zellen wurden routine-
25 mäßig bei 37°C, 5 bis 7 % CO₂ in DMEM oder RPMI Medium kultiviert. HEK293 Zellen wurden unter den gleichen Bedingungen kultiviert.

Zur Bestimmung der protektiven Wirkung von PARP Inhibitoren gegen die schädigenden Auswirkungen von UV Licht wurden die ent-
30 sprechenden Zellen in einer 96well Zellkulturplatte mit 10⁴-10⁵ Zellen pro Vertiefung ausgesäht und mit UV-Licht oder sumiliertem Sonnenlicht bestrahlt. Für die Bestrahlung wurde zum einen ein UV "Crosslinker" (Stratagene Inc. UV cross-linker 2400, Cat.No. 400076) verwendet. Dieser emittiert UVC Licht (248nm). Die
35 Strahlungsintensität wurde bei den meisten Experimenten auf 0.1J/cm² eingestellt. Zum anderen wurde ein Sonnenlichtsimulator (SUNTEST CPS+, Atlas material testing Solutions, Geinhausen, Deutschland) verwendet. Bei den Bestrahlungen kam ein Filter vom Typ "Solar Standard" (Atlas, Material testing Solutions,
40 Geinhausen, Deutschland) zum Einsatz. Dieser simuliert das Wellenlängenspektrum der Sonne gemäss den Anforderungen der COLIPA-Arbeitsgruppe (Industrieverband Körperpflege und Wschmittel). Die eingesetzten Licht-Dosen lagen hier im Bereich von 18-36 J/cm². Der UV-Licht induzierte Zelltod wurde mit
45 dem Wst-1 Zellproliferationsreagenz (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) quantifiziert. Bei den oben angegebenen Bestrahlungsbedingungen reduzieren sich die lebendigen Zellen

80

auf ca. 20 bis 25 % im Vergleich zu unbestrahlten Zellen. In diesem Versuchen konnte mit PARP Inhibitoren (Andreas: wie detailliert müssen hier die Angaben sein?) eine deutlich protektive, dosisabhängige Wirkung erreicht werden. Ca. 60
5 bis 80 % der Zellen überleben jetzt die Bestrahlung. Diese protektive Wirkung kann auch bei nachträglicher Zugabe der PARP Inhibitoren erreicht werden. Eine deutliche Wirkung ist hier auch noch bis zu 10 Stunden nach Bestrahlung zu beobachten.

10 In folge werden exemplarisch zwei Experimente wiedergegeben:

Experiment 1:

Zunächst wurde überprüft ob PARP Inhibitoren die schädlichen Aus-
15 wirkungen von UVC oder Sonnenlicht-Strahlung auf Zellen in Zellkultur verhindern können. Dazu wurden HEK293 in einer Dichte von $2 \cdot 10^4$ Zellen pro Vertiefung in einer 96er Mikrotiterplatte ausgesäht und mit einem hochpotenten PARP Inhibitor vorbehandelt. Anschließend mit simuliertem Sonnenlicht (36 J/cm^2) bestrahlt.
20 Nach 24 Stunden wurde Wst-1 Zellproliferationsreagenz (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) dazu gegeben, um das Überleben der Zellen zu quantifizieren. Die Inkubationszeit in Gegenwart des Wst-1 Zellproliferationsreagenzes betrug ca. 6 Stunden. Anschließend wurde die Zellkulturplatte photometrisch durch
25 Messung der Absorption bei 450 nm gegen den Referenzfilter bei 620 nm bestimmt werden (ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Die erhaltenen Werte werden anschließend in eine %-Überlebensrate umgerechnet, wobei der 100-%-Wert dem Messwert von unbestrahlten, unbehandelten
30 Zellen entspricht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 (Abbildung 1) wiedergegeben. Eine Verbesserung der Überlebensrate von 25 % (bestrahlte, unbehandelte Zellen) auf über 70% konnte erreicht werden.

35

Ansatz	Überleben [%]
Unbestrahlte Zellen	100,0
Bestrahlte Zellen, unbehandelt	25,0
Bestrahlte Zellen, 0,01 μM PA472	37,9
Bestrahlte Zellen, 0,1 μM PA472	69,1
Bestrahlte Zellen, 1 μM PA472	74,3

40

45

81

Experiment 2:

Ein weiterer Versuch wurde unter identischen Bedingungen durchgeführt, nur wurden der PARP Inhibitor in seiner jeweiligen
 5 Konzentration zu definierten Zeitpunkten nach der Bestrahlung zu den Zellen gegeben. Hier konnte noch eine signifikante Verbesserung des Überlebens der Zellen bei einer zeitverzögerten Zugabe bis zu 6 Stunden nach der Bestrahlung erreicht werden.
 (Tabelle 2)

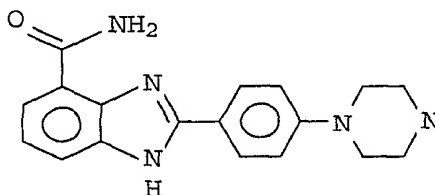
10

	Ansatz	Überleben [%]
	Unbestrahlte Zellen	100,0
	Bestrahlte Zellen, unbehandelt	25,0
15	Bestrahlte Zellen, 1 μ M PA472 15 min Vorbehandlung	74,3
	Bestrahlte Zellen, 1 μ M PA472 1 min nach Bestrahlung	71,4
	Bestrahlte Zellen, 1 μ M PA472 1 h nach Bestrahlung	81,0
20	Bestrahlte Zellen, 1 μ M PA472 2 h nach Bestrahlung	86,5
	Bestrahlte Zellen, 1 μ M PA472 3 h nach Bestrahlung	70,0
25	Bestrahlte Zellen, 1 μ M PA472 4 h nach Bestrahlung	66,9
	Bestrahlte Zellen, 1 μ M PA472 5 h nach Bestrahlung	58,0
	Bestrahlte Zellen, 1 μ M PA472 6 h nach Bestrahlung	43,0

30

Die Verbindung der folgenden Struktur eignet sich als erfindungsgemäßer PARP-Inhibitor:

35



40

45

Patentansprüche

1. Kosmetische Zubereitung zum Schutz der menschlichen Epidermis
5 oder menschlicher Haare, dadurch gekennzeichnet, daß sie
in einem kosmetisch geeigneten Träger eine kosmetisch wirk-
same Menge eines PARP-Inhibitors und eines oder mehrerer
UV-Absorbers enthält.
- 10 2. Verwendung von PARP-Inhibitoren zur Herstellung von
kosmetischen Zubereitungen zur kosmetischen Behandlung
von menschlicher Epidermis oder menschlicher Haare nach
Sonnenlichtexposition.
- 15 3. Mittel, enthaltend
- i) eine PARP-Inhibitor oder ein physiologisch akzeptables
Salz davon, und
- 20 ii) wenigstens einen UV-Absorber, sowie
- gegebenenfalls eine Formulierungsgrundlage.

25

30

35

40

45

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

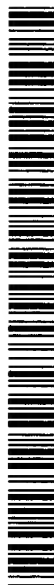


(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/82877 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04838
- (22) Internationales Anmeldedatum:
30. April 2001 (30.04.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 21 468.1 4. Mai 2000 (04.05.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KOCK, Michael** [DE/DE]; Lillengasse 80, 67105 Schifferstadt (DE).
LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusserstr. 15, 69115 Heidelberg (DE).
JENTZSCH, Axel [DE/DE]; Uhlandstrasse 38, 68167 Mannheim (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**; 67056 Ludwigshafen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 14. März 2002
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 01/82877 A3

(54) Title: USE OF PARP INHIBITORS IN COSMETIC PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PARP-INHIBITOREN IN KOSMETISCHEN ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of PARP inhibitors in cosmetic preparations, especially in after-sun lotions. The invention further relates to cosmetic preparations that contain a PARP inhibitor and a UV absorber.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von PARP-Inhibitoren in kosmetischen Zubereitungen, insbesondere Verwendung in After-Sun Cremes. Ausserdem betrifft die Erfindung kosmetische Zubereitungen, die einen PARP-Inhibitor und einen UV-Absorber enthalten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. /nal Application No

PCT/EP 01/04838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 583 479 A (JAPAN IMMUNO RES LAB ;OTSUKA PHARMA CO LTD (JP)) 23 February 1994 (1994-02-23) example 34 ---	2
X	DE 40 18 964 C (WEBER, G.) 4 July 1991 (1991-07-04) the whole document ---	2
Y	WO 99 59973 A (GUILFORD PHARM INC) 25 November 1999 (1999-11-25) page 5, line 20 - line 21 page 9, paragraph 2 *see the whole document* page 19, last paragraph -page 20, paragraph 1 --- -/--	1-3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2001

Date of mailing of the international search report

05/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Minas, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/04838

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 126329, 3 March 1997 (1997-03-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 115120, DELICONSTANTINOS, G. ET AL.: "Nitric oxide and peroxynitrite released by ultraviolet B-irradiated human endothelial cells are possibly involved in skin erythema and inflammation" XP002179815 abstract & EXP.PHYSIOL., vol. 81, no. 6, 1996, pages 1021-1033, ----	1-3
Y	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13 February 1997 (1997-02-13) the whole document ----	1-3
P,X	WO 01 16136 A (CANCER RES CAMPAIGN TECHNOLOGY ;AGOURON PHARMA (US)) 8 March 2001 (2001-03-08) page 1, line 20 - line 22 page 21, line 7 - line 14 ----	2
P,X	FR 2 785 803 A (SANOFI SA) 19 May 2000 (2000-05-19) example 5 ----	2
A	WO 93 15712 A (MERCK PATENT GMBH) 19 August 1993 (1993-08-19) the whole document ----	1-3
A	ROGER J GRIFFIN ET AL: "Resistance modifying agents.3. Novel benzimidazole and quinnazolinone inhibitors of the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose)polymerase" CHEMICAL ABSTRACTS + INDEXES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, vol. 15, no. 125, 12 October 1998 (1998-10-12), page 521 XP002128895 ISSN: 0009-2258 abstract -----	1-3

FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Present patent claims 1-3 relate to compounds that are defined as "PARP inhibitors". The use of such a definition must be considered as a lack of clarity under Article 6 PCT. It is not entirely possible to compare the definition chosen by the Applicant with what is disclosed in the prior art in the pertaining field. The claims further relate to a disproportionately large number of possible compounds and preparations. In the present case, the patent claims lack clarity and disclose such a large number of possible choices to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search was restricted to the gist of the invention underlying the present application, namely the general use of PARP inhibitors for protecting the human epidermis and human hair.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Application No

PCT/EP 01/04838

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0583479	A	23-02-1994	AU 3462993 A CA 2107461 A1 EP 0583479 A1 WO 9314748 A1 US 5582817 A	01-09-1993 04-08-1993 23-02-1994 05-08-1993 10-12-1996
DE 4018964	C	04-07-1991	DE 4018964 C1 AT 108993 T AU 645092 B2 AU 7865791 A CA 2059641 A1 WO 9119478 A1 DE 59102350 D1 EP 0486632 A1 ES 2061248 T3 JP 6035387 B JP 5500230 T NO 920549 A	04-07-1991 15-08-1994 06-01-1994 07-01-1992 14-12-1991 26-12-1991 01-09-1994 27-05-1992 01-12-1994 11-05-1994 21-01-1993 12-02-1992
WO 9959973	A	25-11-1999	AU 9297998 A EP 1077944 A1 WO 9959973 A1	06-12-1999 28-02-2001 25-11-1999
WO 9704771	A	13-02-1997	AP 866 A AU 714873 B2 AU 6624096 A BR 9610051 A CA 2225465 A1 CN 1195985 A CZ 9800303 A3 EA 980184 A1 EP 0841924 A1 WO 9704771 A1 HU 9901092 A2 JP 11510154 T NO 980414 A PL 324869 A1 SK 13598 A3 TR 9800127 T1 US 6100283 A	17-08-2000 13-01-2000 26-02-1997 21-12-1999 13-02-1997 14-10-1998 17-06-1998 29-10-1998 20-05-1998 13-02-1997 28-07-1999 07-09-1999 02-04-1998 22-06-1998 03-06-1998 21-04-1998 08-08-2000
WO 0116136	A	08-03-2001	AU 7338900 A WO 0116136 A2	26-03-2001 08-03-2001
FR 2785803	A	19-05-2000	FR 2785803 A1 AU 1166100 A EP 1131039 A2 WO 0028947 A2	19-05-2000 05-06-2000 12-09-2001 25-05-2000
WO 9315712	A	19-08-1993	DE 4302796 A1 DE 59304173 D1 WO 9315712 A1 EP 0581955 A1 ES 2093977 T3 JP 6507184 T US 5501850 A	19-08-1993 21-11-1996 19-08-1993 09-02-1994 01-01-1997 11-08-1994 26-03-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04838

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 583 479 A (JAPAN IMMUNO RES LAB ;OTSUKA PHARMA CO LTD (JP)) 23. Februar 1994 (1994-02-23) Beispiel 34 ---	2
X	DE 40 18 964 C (WEBER, G.) 4. Juli 1991 (1991-07-04) das ganze Dokument ---	2
Y	WO 99 59973 A (GUILFORD PHARM INC) 25. November 1999 (1999-11-25) Seite 5, Zeile 20 - Zeile 21 Seite 9, Absatz 2 * siehe auch das gesamte Dokument * Seite 19, letzter Absatz -Seite 20, Absatz 1 --- -/--	1-3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Oktober 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/11/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Minas, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04838

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 126329, 3. März 1997 (1997-03-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 115120, DELICONSTANTINOS, G. ET AL.: "Nitric oxide and peroxyinitrite released by ultraviolet B-irradiated human endothelial cells are possibly involved in skin erythema and inflammation" XP002179815 Zusammenfassung & EXP.PHYSIOL., Bd. 81, Nr. 6, 1996, Seiten 1021-1033, ----	1-3
Y	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13. Februar 1997 (1997-02-13) das ganze Dokument ----	1-3
P,X	WO 01 16136 A (CANCER RES CAMPAIGN TECHNOLOGY ;AGOURON PHARMA (US)) 8. März 2001 (2001-03-08) Seite 1, Zeile 20 - Zeile 22 Seite 21, Zeile 7 - Zeile 14 ----	2
P,X	FR 2 785 803 A (SANOFI SA) 19. Mai 2000 (2000-05-19) Beispiel 5 ----	2
A	WO 93 15712 A (MERCK PATENT GMBH) 19. August 1993 (1993-08-19) das ganze Dokument ----	1-3
A	ROGER J GRIFFIN ET AL: "Resistance modifying agents.3. Novel benzimidazole and quinnazolinone inhibitors of the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose)polymerase" CHEMICAL ABSTRACTS + INDEXES, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, Bd. 15, Nr. 125, 12. Oktober 1998 (1998-10-12), Seite 521 XP002128895 ISSN: 0009-2258 Zusammenfassung -----	1-3

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-3 beziehen auf Verbindungen, die als "PARP-Inhibitoren" definiert werden. Die Verwendung dieser Definition muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist nicht vollständig möglich, die vom Anmelder gewählte Definition mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Die Ansprüche beziehen sich auch auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen und Zubereitungen. Der Mangel an Klarheit zum einen und die Vielzahl der Wahlmöglichkeiten zum anderen sind dergestalt, daß sie eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich machen. Daher wurde die Recherche auf die erfinderische Idee, die der vorliegenden Anmeldung zugrunde liegt, gerichtet, nämlich die allgemeine Verwendung von PARP-Inhibitoren zum Schutz menschlicher Epidermis und menschlicher Haare.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04838

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0583479 A	23-02-1994	AU 3462993 A CA 2107461 A1 EP 0583479 A1 WO 9314748 A1 US 5582817 A	01-09-1993 04-08-1993 23-02-1994 05-08-1993 10-12-1996
DE 4018964 C	04-07-1991	DE 4018964 C1 AT 108993 T AU 645092 B2 AU 7865791 A CA 2059641 A1 WO 9119478 A1 DE 59102350 D1 EP 0486632 A1 ES 2061248 T3 JP 6035387 B JP 5500230 T NO 920549 A	04-07-1991 15-08-1994 06-01-1994 07-01-1992 14-12-1991 26-12-1991 01-09-1994 27-05-1992 01-12-1994 11-05-1994 21-01-1993 12-02-1992
WO 9959973 A	25-11-1999	AU 9297998 A EP 1077944 A1 WO 9959973 A1	06-12-1999 28-02-2001 25-11-1999
WO 9704771 A	13-02-1997	AP 866 A AU 714873 B2 AU 6624096 A BR 9610051 A CA 2225465 A1 CN 1195985 A CZ 9800303 A3 EA 980184 A1 EP 0841924 A1 WO 9704771 A1 HU 9901092 A2 JP 11510154 T NO 980414 A PL 324869 A1 SK 13598 A3 TR 9800127 T1 US 6100283 A	17-08-2000 13-01-2000 26-02-1997 21-12-1999 13-02-1997 14-10-1998 17-06-1998 29-10-1998 20-05-1998 13-02-1997 28-07-1999 07-09-1999 02-04-1998 22-06-1998 03-06-1998 21-04-1998 08-08-2000
WO 0116136 A	08-03-2001	AU 7338900 A WO 0116136 A2	26-03-2001 08-03-2001
FR 2785803 A	19-05-2000	FR 2785803 A1 AU 1166100 A EP 1131039 A2 WO 0028947 A2	19-05-2000 05-06-2000 12-09-2001 25-05-2000
WO 9315712 A	19-08-1993	DE 4302796 A1 DE 59304173 D1 WO 9315712 A1 EP 0581955 A1 ES 2093977 T3 JP 6507184 T US 5501850 A	19-08-1993 21-11-1996 19-08-1993 09-02-1994 01-01-1997 11-08-1994 26-03-1996